

PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

ANNÉE 1972

N°

147

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie.Pierre BARDINON

Née le 28 Juin 1943 à FELLETIN - 23

Présentée et soutenue publiquement le :

**Contributions à l'étude des HISTOPLASMOSES d'Importation
à propos de 8 cas d'histoplasmoses à HISTOPLASMA CAPSULATUM
et à HISTOPLASMA DUBOISII observés à l'hôpital de l'INSTITUT PASTEUR**

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur DOMART

U N I V E R S I T E R E N E D E S C A R T E S
FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

ANNEE 1972

N° :

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(DIPLOME D'ETAT)

par

BARDINON Marie-Pierre

Née le 28 Juin 1943 à FELLETIN.23

Présentée et soutenue publiquement le:

CONTRIBUTIONS A L'ETUDE DES HISTOPLASMOSES D'IMPORTATION
A PROPOS DE 8 CAS D'HISTOPLASMOSES à HISTOPLASMA CAPSULATUM
et à HISTOPLASMA DUBOISII observés à l'HOPITAL
DE L'INSTITUT PASTEUR

PRESIDENT: Monsieur le Professeur DOMART



A MA MERE ET A MON PERE, praticien de campagne, en
témoignage de ma profonde affection

A MA GRAND'MERE

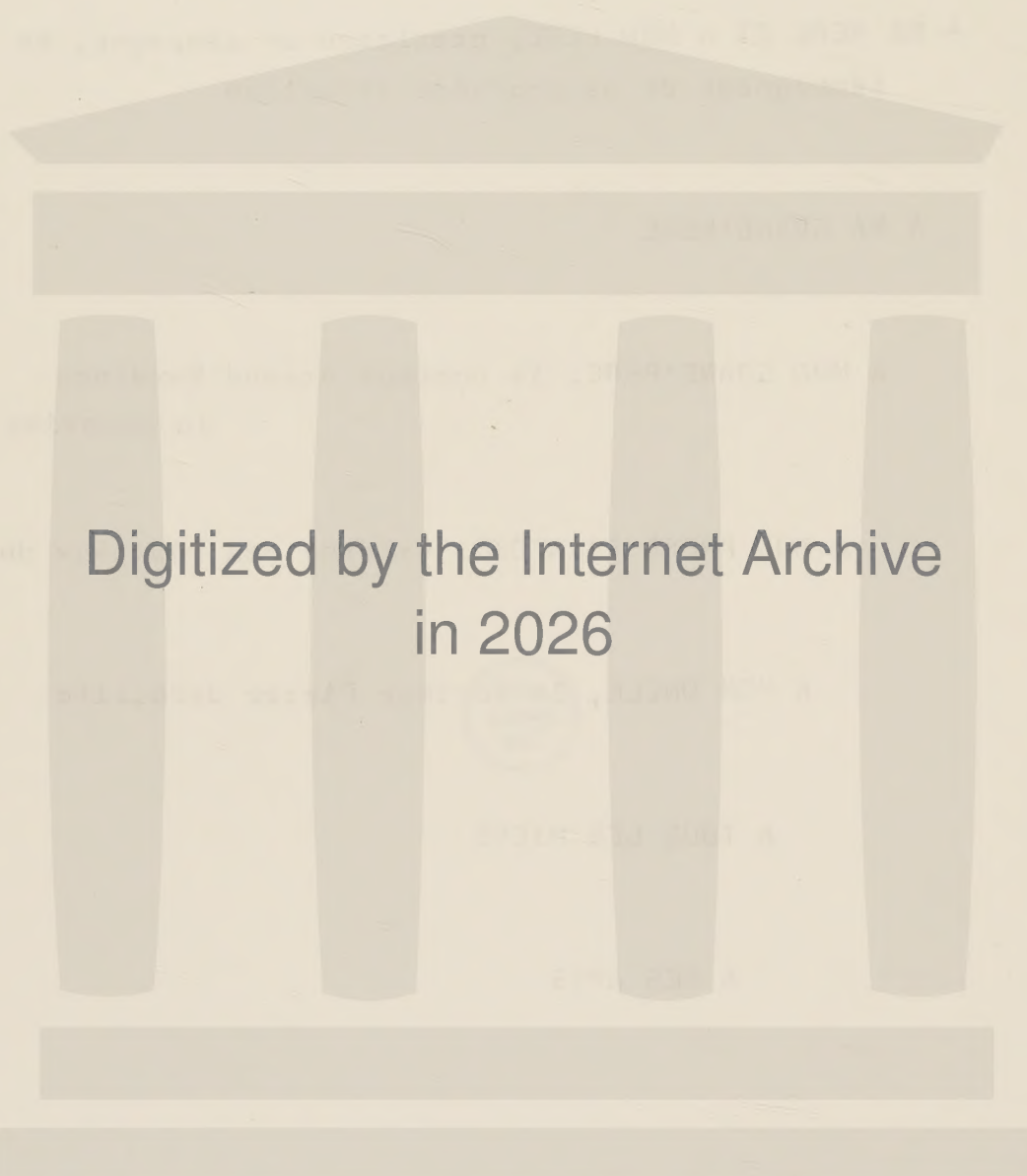
A MON GRAND'PERE, le Docteur Armand Bardinon
In memoriam

A MON FRERE FRANCOIS, externe des Hôpitaux de Paris

A MON ONCLE, le Docteur Pierre Jabouille

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547103_0012

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur A.DOMART

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

En témoignage respectueux pour
le grand honneur qu'il m'a fait
en acceptant la Présidence de
cette thèse.

A Monsieur le Docteur B.SUREAU

Médecin Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

dont je fus l'élève

En témoignage de ma très
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur E.DROUHET

Professeur à l'Institut Pasteur

En témoignage respectueux de ma
très grande reconnaissance pour
l'aide qu'il m'a apportée dans ce
travail.

A Monsieur le Professeur J. JUDET

En souvenir de trois générations
d'amitié.

A Monsieur le Docteur L.MARTIN

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur J.BERROD

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur J.AUSSAGE

Radiologue de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Avec mes sentiments de
gratitude.

A Monsieur le Professeur L. BINET

In memoriam

En témoignage de ma fidèle
reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur A.DOMART

Monsieur le Professeur G.BROUET

Monsieur le Professeur F.COSTE

Monsieur le Docteur J.P.DENIS

Monsieur le Professeur R.EVEN

Monsieur le Professeur M.FÉVRE

Monsieur le Docteur L.POLLIOT

Monsieur le Professeur A.ROSSIER

Monsieur le Professeur M.ROUX

Monsieur le Professeur B.SUREAU

Monsieur le Professeur G.VALLÉ

Stomatologie

Monsieur le Professeur P.CERNEA

Monsieur le Docteur Ch.DESCROZAILLES

INTRODUCTION

A l'heure actuelle la multiplication des déplacements (les voyages, mais aussi les migrations de populations de travailleurs) pose le problème de l'importation de diverses infections, parmi lesquelles c'est l'histoplasmose qu'on commence à voir plus fréquemment en France.

Il y a deux formes d'histoplasmoses humaines qui diffèrent par leurs aires de répartition géographique, mais aussi par leur tableau clinique et la forme des parasites dans l'organisme (les agents pathogènes étant semblables en culture). Ce sont:

(1) l'histoplasmose classique américaine, dite à petites formes due à Histoplasma capsulatum et

(2) l'histoplasmose africaine à grandes formes due à Histoplasma duboisii.

(1) L'histoplasmose classique. Elle fut découverte en 1906 par Darling dans la zone du Canal de Panama, lors d'une autopsie chez un travailleur noir originaire de la Martinique. Il remarqua la présence de corps sphériques encapsulés présents dans le cytoplasme des cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et des ganglions.

Darling considère cet organisme comme un protozoaire proche de Leishmania donovani et le nomme Histoplasma capsulatum. Cette mycose est restée presque ignorée pendant quarante ans, étant connue uniquement sous une forme rare, disséminée, mortelle.

Emmons a eu le mérite de trouver en 1949 Histoplasma capsulatum dans le sol des régions où l'histoplasmose était très fréquente.

Cette mycose aujourd'hui se trouve présente sur tous les continents.

Grâce au test cutané à l'histoplasmine on a prouvé que l'histoplasmosse est très répandue sous une forme pulmonaire bénigne aux Etats Unis; surtout dans la vallée du Mississipi où 60 à 80 p.cent de la population réagit à l'histoplasmine et où l'on dépiste chaque année 500.000 nouveaux cas.

Cette mycose a été reconnue dans d'autres régions du Continent américain, aux Antilles françaises, en Afrique (sous forme de petites épidémies en Afrique du Sud et de cas sporadiques en Afrique Centrale et Orientale (Djibouti), en Asie, en Nouvelle Calédonie, etc.. En Europe, les seuls cas autochtones prouvés mycologiquement ont été signalés en Italie dans les régions de Bologne et du Piémont. La contamination se fait généralement par voie aérienne, en inhalant les spores d'Histoplasma capsulatum du sol des régions endémiques, sol enrichi en matières organiques provenant des fientes d'oiseaux et de guano de chauves-souris; en effet, de nombreuses épidémies d'histoplasmosse pulmonaire bénigne ont été observées, consécutives à l'inhalation de poussières de fermes, de pigeonniers ou de grottes.

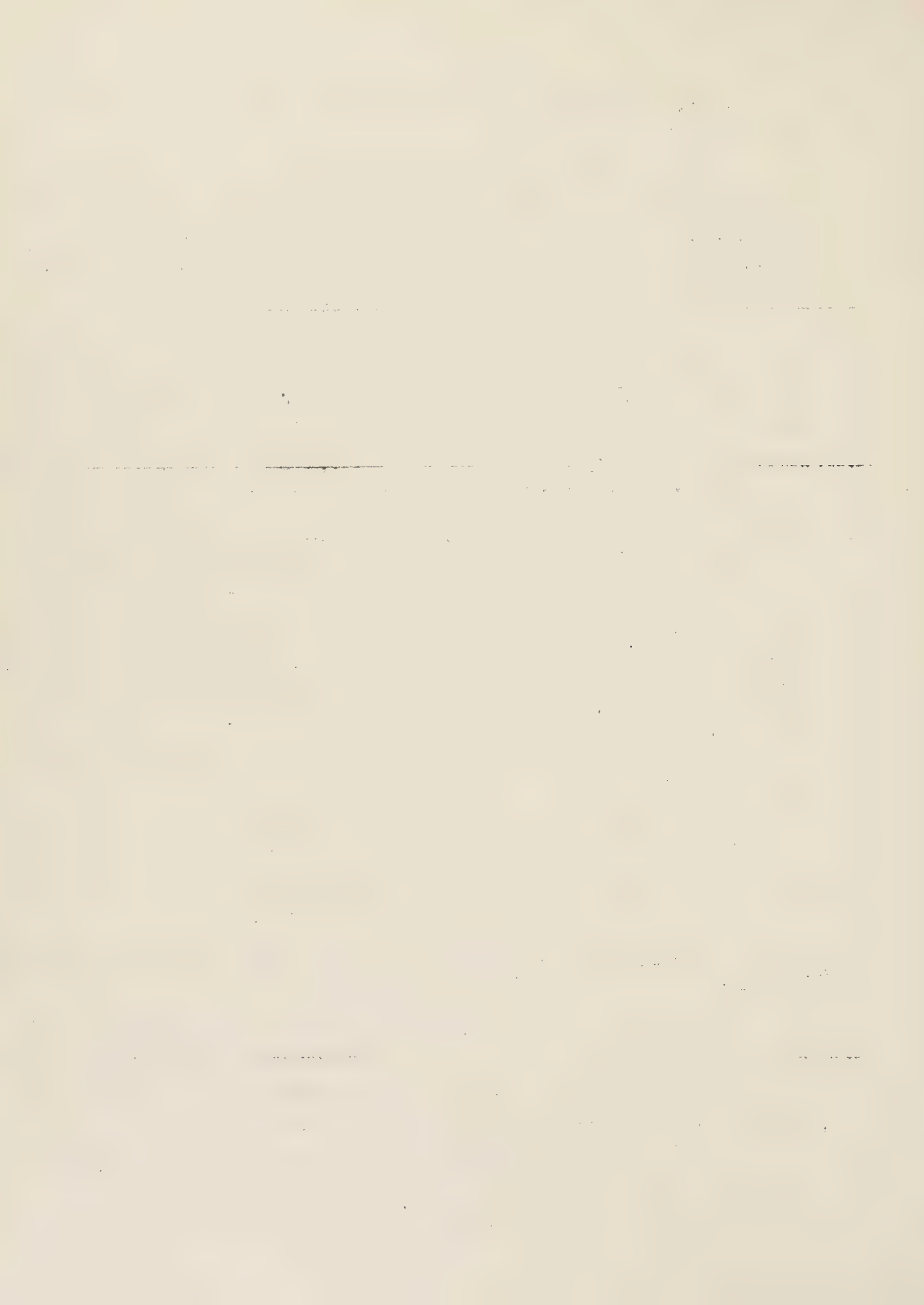
L'histoplasmosse se présente sous trois formes cliniques principales:

- une forme pulmonaire primaire bénigne,
- une forme chronique pulmonaire et
- une forme secondaire disséminée grave.

(2) L'histoplasmosse africaine à grandes formes due à Histoplasma duboisii.

Il s'agit d'une forme d'histoplasmosse particulière observée surtout à partir de 1943 et décrite comme entité morbide en 1952 par Vanbreuseghem. Cette histoplasmosse est strictement localisée en Afrique noire occidentale, centrale et orientale. L'infection atteint non seulement les Africains mais aussi les Européens ayant séjourné en Afrique.

Du point de vue clinique on remarque la fréquence des



lésions cutanées, sous-cutanées et ostéo-articulaires à évolution lente, bénigne; plus rarement cette évolution est mortelle après dissémination viscérale.

Le champignon, qui se présente sous forme de levure plus grande qu'Histoplasma capsulatum dans les tissus, a la même phase saprophytique que ce dernier mais n'a pas pu jusqu'à présent être trouvé dans le sol africain.

° ° °

En France, les problèmes importants de ces deux formes d'histoplasmoses sont ceux du diagnostic des cas cliniques et de leur traitement.

Nous avons eu l'occasion d'étudier à l'Hôpital de l'Institut Pasteur 8 cas de malades atteints d'histoplasmoses et soumis au traitement antimycosique:

- Dans 4 cas il s'agit d'infections à Histoplasma capsulatum, chez trois Français et un Italien qui ont acquis cette mycose en Amérique Centrale (Panama), en Afrique (Cameroun) et en Asie (Bengale);
- et dans les 4 autres cas il s'agit d'infections à Histoplasma duboisii d'origine africaine, chez deux noirs immigrés du Sénégal et du Mali, chez un Grec contaminé au Congo Kinchassa et une Portugaise contaminée en Angola.

OBSERVATIONS CLINIQUES

A. HISTOPLASMOSES A HISTOPLASMA CAPSULATUM

a) Histoplasmoses primaires pulmonaires

OBSERVATION N°1 - Benoit L (8 ans 1/2), français, habitant Panama où son père est fonctionnaire depuis un an, présente vers juillet 1966 un comportement grognon, un état général déficient, une fébricule à 38°, 38°5. On considère tout d'abord ces symptômes comme le témoignage d'une primo-infection tuberculeuse et on soumet l'enfant à une cure comportant INH et streptomycine. Toutefois le petit malade a été vacciné par le BCG en décembre 1961 avec un contrôle tuberculinique positif.

L'enfant est rapatrié en France à l'Hôpital de l'Institut Pasteur en août 1966.

A l'examen clinique on note:

- une fièvre qui est autour de 38° (surtout le soir)
- le petit malade est amaigri (le poids est autour de 18 kg 800)
- la radiographie pulmonaire révèle une opacité hilare gauche mal limitée, peu dense, grossièrement arrondie.

Les examens paracliniques montrent:

- une cuti-réaction tuberculinique négative, l'intradermoréaction à 10 unités est positive.
- L'étude immunologique du sérum montre un trait de précipitation dans la gélose avec l'antigène à Histoplasma capsulatum.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants:

- . Numération: GR: 4 650 000 GB: 7 700
- . Formule sanguine: Neutro 30%, Eosino 2%, Lympho 53%, Mono 6%
- . Vitesse de sédimentation: 2, 7, 80 mm à 1h, 2h et 24 h
- . Urée: 0,55 g/l

Ces examens montrent donc qu'il s'agit d'une primo-infection

pulmonaire bénigne à Histoplasma capsulatum.

On instaure un traitement oral par l'Amphotéricine B à raison de 2 g/jour - le malade reçoit au total 52g d'Amphotéricine B* entre septembre et mi-octobre 1966, la thérapeutique est parfaitement tolérée.

L'enfant est contrôlé depuis à plusieurs reprises. Cette forme d'histoplasmose n'a pas eu de suite. La fièvre est disparue et il y a eu reprise du poids.

En juillet 1968, à la suite d'une fatigue générale l'enfant subit un contrôle à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, on ne relève aucune infection histoplasmique ou tuberculinique en activité.

OBSERVATION N°2 - Véronique L (8 ans), soeur du précédent malade, a vécu trois mois à Panama, elle présente une discrète asthénie avec radioscopie normale (début 1966); étant donné le contexte familial, on prend la température matin et soir de façon systématique et on remarque une fébricule vespérale à 38° - on note une légère toux. L'enfant est donc hospitalisée à l'Hôpital de l'Institut Pasteur avec son frère, en août 1966.

L'examen clinique met en évidence

- quelques ganglions cervicaux
- le poids est de 20 kg 700

Les examens biologiques donnent les résultats suivants:

- . Numération: GR: 4 400 000 GB: 12 400
- . Formule sanguine: Neutro 65%, Eosino 8%, Lympho 25%, Mono 2%
- . Vitesse de sédimentation: 8 mm et 20 mm à 1h et 2h
- . Urée: 0,40 g/l
- . Cuti-réaction à la tuberculine négative
- . Examen cyto-bactériologique des urines: normal
- . Intradermoréaction à l'histoplasmine négative.

Malgré ces résultats, la probabilité d'une contamination de la même origine nous incite à instaurer un traitement:

2 g/jour d'Amphotéricine B orale, du 19 septembre au 14 octobre 1966. La fillette reçoit au total 52g du produit.

Le 8 novembre tous les examens cliniques et biologiques sont normaux - la petite malade a grossi (le poids est de 21 kg 300). Elle part en convalescence en aërium.

Elle est rehospitalisée, ainsi que son frère, pour contrôle en septembre 1968; elle pèse alors 24 kg 500. Les examens cliniques et biologiques sont normaux - la recherche de précipitines anti-histoplasme est négative.

On peut considérer cette infection fébrile mais sans retentissement clinique comme une forme inapparente d'histoplasmosse primaire, étant donné le contexte épidémiologique et la disparition de l'état sub-fébrile sous le traitement oral par l'Amphotéricine B.

b) Histoplasmoses à localisations buccopharyngées et laryngées

A côté de la forme bénigne d'histoplasmosse primaire à Histoplasma capsulatum il existe une forme secondaire disséminée à évolution létale dominée par l'atteinte du système réticulo-endothélial se traduisant par: hépatosplénomégalie, troubles digestifs, lésions pulmonaires pseudo-tuberculeuses etc..., les ulcérations des muqueuses et surtout les ulcérations buccales sont fréquentes, se rencontrant dans 30 à 50% de ces cas. Rarement on voit des formes localisées, prolongées, comme dans les deux observations qui vont suivre.

Dans la première de ces 2 observations, il s'agit d'une histoplasmosse chronique bucco-pharyngée.

OBSERVATION N°3 (réf.46) - Monsieur Primo G., italien, né en 1915, a contracté sa maladie au cours de sa captivité au Bengale (1941-1946) - il y a souffert d'angines à répétition avec dysphagies; ces ennuis persévèrent après son retour en Italie et aboutissent en juin 1954 à une amygdalectomie qui n'a pas pour autant supprimé les récides d'angines. En 1955 des lésions

apparaissent sur le voile du palais et la base de la langue; la biopsie (1955) conduit au diagnostic d'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum.

Un premier traitement non spécifique est entrepris associant: Péniciline, Streptomycine, Iodure de Potassium puis Glucantime par voie intra-musculaire et aérosols.

Puis il est soumis entre 1955 et 1962 à des cures complémentaires de corticoïdes et de chloraquine, cependant les histoplasmes persistent dans les lésions.

Le malade est alors admis à l'Hôpital de l'Institut Pasteur (novembre 1961).

A l'examen clinique, le malade se plaint de douleurs au niveau du pharynx avec dysphagie légère et dysphonie. L'état général est conservé. On observe au niveau de la cavité buccale les lésions suivantes:

- sur le voile du palais, le palais et les piliers des plaques rouges et blanches parsemées de quelques grains blancs grisâtres légèrement surélevés,
- une plaque ovalaire (1 cm x 0 cm 5) ulcérée, sanieuse, indurée, sur le bord de la langue, en regard de la commissure,
- une petite ulcération blanchâtre présentant les mêmes caractéristiques sur la face interne de la joue, en regard de la lésion précédente,
- les mêmes lésions, en plus petit, se retrouvent systématiquement à droite,
- une petite ulcération est visible sur la face interne de la lèvre supérieure.

On note une hypersialorrhée modérée.

L'examen systématique du patient ne permet pas de déceler de lésions à distance. On retrouve seulement des adénopathies sous-angulo-maxillaires et cervicales bilatérales.

- Le bilan biologique est sensiblement normal.
- L'examen mycologique (Dr DROUHET)

- sur les frottis, effectués au niveau de la langue et du palais, on constate la présence d'histoplasmes sous forme de petites levures ovalaires ou rondes de 1 à 3 μ de diamètre, situées dans les macrophages.

- sur la biopsie de la langue qui n'a pas intéressé l'ulcération elle-même, on observe une hyperplasie assez marquée de l'épithélium de surface avec kératinisation locale.

Le chorion est infiltré par une inflammation sub-chronique, granulomateuse, hébergeant quelques cellules géantes renfermant des histoplasmes de petite taille.

- sur la biopsie de la muqueuse palatine, les phénomènes inflammatoires se limitent à une hyperplasie papillomateuse de l'épithélium, dont les papilles renferment des cellules inflammatoires et quelques plasmods bourrés d'histoplasmes. Les histoplasmes sont reconnaissables à leur halo clair qui entoure le cytoplasme (coloration hémalum) et à leur paroi colorée en violet par le réactif de Schiff (coloration P.A.S.).

Culture - L'ensemencement sur milieu de Sabouraud-actidione-chloramphénicol de l'exsudat des ulcérations buccales a permis l'isolement d'Histoplasma capsulatum sur deux des vingt tubes ensemencés, les autres étant souillés par C.albicans. Par contre, le passage sur hamsters dorés a permis plus facilement l'isolement du champignon à l'abri des contaminants: la rate et le foie des hamsters sacrifiés trois semaines après l'inoculation ont permis l'isolement des souches d'Histoplasma capsulatum, présentant les chlamydospores équinulées caractéristiques.

L'intradermoréaction à l'histoplasmine s'est montrée négative pendant toute la durée de l'hospitalisation; la recherche des anticorps a montré deux traits de précipitation en immunodiffusion dans la gélose et un titre d'anticorps fluorescents de 1/160.

TRAITEMENT - Un premier traitement prolongé pendant 2 mois et demi, est entrepris: le malade reçoit en perfusions intraveineuses une dose totale de 820 mg d'Amphotéricine B, suivie de

4.500 mg de Saramycétine (antibiotique X5079C).

L'Amphotéricine B est administrée par perfusions intraveineuses lentes (4 à 6 heures) dans 250 ou 500 ml de sérum glucosé, additionné de 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone un jour sur deux. Les doses unitaires sont augmentées progressivement de 5 mg passant de 10 mg à 50, 60 et même 65 mg chez ce malade dont le poids était de 65 kg. Au préalable, on lui administrait le jour de perfusion 1g d'aspirine et 0g 05 de phénergan afin de limiter les réactions d'intolérance médicamenteuse.

La surveillance minutieuse et régulière des fonctions hépatiques et rénales, de la formule sanguine est de règle; aucun accident majeur n'a été à déplorer; le taux de l'urée sanguine tend à s'élever progressivement au cours du traitement (jusqu'à 0,80 g) mais il redevient normal dès l'arrêt du traitement - de légers signes passagers d'irritation rénale ont été notés: discrète albuminurie de l'ordre de 0,10 g. Au cours du traitement par la Saramycétine il y a rétention de la bromo-sulfo-phthaleine, elle s'élève assez rapidement mais elle est reversible.

Après administration intraveineuse, les taux sanguins d'Amphotéricine B qui atteignent des clochers à 2 ou 3 μ g en fin de perfusion, se maintiennent entre 1 et 1 μ g 5 par ml, ce qui constitue un taux plusieurs fois supérieur à la concentration minimale inhibitrice nécessaire pour empêcher le développement des histoplasmes. Par contre, après l'administration orale, l'antibiotique ne passe que très modérément dans le sang (< 0 μ g/10 ml).

RESULTAT - Chez ce malade les lésions cliniques disparaissent pratiquement dès le 20e jour du traitement; la guérison est confirmée par les biopsies et les cultures négatives (le patient n'a pas reçu la dose totale de 2g 50 à 3g pour des raisons extra-médicales, ce dernier rentrant en Italie).

1ère récurrence - Jusqu'en mai 1963 la guérison se maintient. A cette date les lésions buccales réapparaissent. Le malade est admis de nouveau à l'Hôpital de l'Institut Pasteur. Histoplasma capsulatum est retrouvé à la biopsie et dans la culture des

urines et même dans la moelle osseuse, on assiste donc à une phase de dissémination de la maladie. On n'observe cependant ni lésion pulmonaire ni hépatosplénomégalie. Comme en 1961, les intradermoréactions à l'histoplasmine restent négatives.

Un nouveau traitement par l'Amphotéricine B en perfusions intraveineuses est institué, le malade reçoit en 2 mois et demi 1240 mg d'Amphotéricine B. Le malade présente tous les signes d'une guérison apparente totale mais il repart en Italie.

Un contrôle est effectué en 1965: il s'avère négatif mais une sensibilité aux histoplasmines (préparées avec plusieurs souches d'histoplasme et testées par voie intradermique) apparaît.

Seconde récurrence - Nouveau traitement spécifique: Le patient revient le 7 août 1967 - depuis quelques mois il est fatigué mais ne présente aucune lésion attirant l'attention - l'examen général est négatif - seules sont notées une petite ulcération gingivale et une discrète lésion à la base de la langue à gauche. La radiographie pulmonaire est strictement normale mais on retrouve dans les expectorations Histoplasma capsulatum, l'infection est d'origine buccale (les expectorations recueillies le matin avant rinçage de la bouche avec une suspension d'Amphotéricine B sont positives).

L'intradermoréaction à l'histoplasmine redevient négative, pas de précipitines anti-Histoplasma capsulatum dans le sérum mais on y voit apparaître des anticorps fluorescents titrant 1/160.

Un nouveau traitement est instauré: pendant 25 jours il reçoit 125g d'Amphotéricine B orale puis une perfusion intraveineuse d'Amphotéricine B de 1,095 mg répartie sur 6 semaines environ. Une guérison apparemment totale est obtenue, les lésions disparaissent entièrement, le malade part à nouveau.

En décembre 1968, Monsieur Primo G. est à nouveau hospitalisé à l'Hôpital de l'Institut Pasteur - il reçoit 2040 mg d'Amphotéricine B en perfusions I.V. prolongées jusqu'en avril 1969. En fin de traitement les examens de l'expectoration et du siège des anciennes lésions muqueuses restent négatives.

OBSERVATION N°4 - Monsieur Pierre R., 45 ans, est employé dans un comptoir à Yaoundé. Il présente en décembre 1967 une laryngite chronique, qui entraîne trois biopsies et un curetage. On porte d'abord le diagnostic de tuberculose laryngée (janvier 1968) et un traitement INH-Strepto est instauré: aucun résultat n'est obtenu. Le malade est rapatrié.

En février 1968, on pratique à la Fondation Curie une exploration laryngée par thyrotomie; une nouvelle biopsie est pratiquée qui conduit au diagnostic d'histoplasmose laryngée.

Admis à l'Hôpital de l'Institut Pasteur le 15 octobre 1968, on est frappé à l'examen clinique par l'état du larynx rouge, oedémateux avec aspect blanchâtre de la corde et de la sous-glote gauche. Le malade est pratiquement aphone avec cependant quelques périodes d'amélioration, il se plaint de minimes troubles digestifs (lourdeurs d'estomac, anorexie). Le reste de l'examen est normal.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants:

- . Numération: GR: 4 800 000 GB: 5 600
- . Formule sanguine: Neutro 44%, Eosino 11%, Lympho 44%, Mono 1%
- . Vitesse de sédimentation: 17mm, 34mm à la 1ère et à la 2e heure
- . Urée sanguine: 0,25 g/l
- . Bilan hépatique normal
- . Ponction sternale: moelle riche sans macrophage, pas d'histoplasme.

Les recherches d'Histoplasma dans l'aspiration bronchique et à l'écouvillon restent négatives à plusieurs examens successifs.

L'examen de la biopsie laryngée montre la présence de levures ovalaires, rondes, de petite taille (1 à 3 μ), bourgeonnantes, intra-cellulaires dans le tissu sous-muqueux infiltré. La taille et la forme de ces levures, dont la paroi prend la coloration rouge violet au P.A.S. permettent d'affirmer qu'il s'agit d'Histoplasma capsulatum.

L'intradermoréaction à l'histoplasmine est négative, les anticorps précipitants recherchés par l'immunodiffusion dans la gélose avec les antigènes d'Histoplasma capsulatum et d'Histoplasma duboisii sont absents mais par contre les anticorps fluorescents anti-Histoplasma capsulatum montrent un titre élevé

de 1/320.

TRAITEMENT - Le malade est traité par l'Amphotéricine B per os et reçoit 30 comprimés à 250 mg en 19 jours, soit au total 7,5 g puis on passe à la voie intraveineuse à doses progressivement croissantes de 5 à 40 mg.

Sur le plan ORL le Dr Marchand constate une amélioration sensible et rapide; il subsiste cependant une infiltration notable de la couronne laryngée, à la fin du traitement oral (16 novembre 1968). Le 25 février 1969, à la fin du traitement par voie intraveineuse, l'aspect est quasi normal. Le malade a reçu alors une dose totale de 2008 mg.

Les examens de contrôle pour recherche d'Histoplasma restent tous négatifs: expectoration, aspiration bronchique, écouvillon laryngé, urines, ponction sternale.

Le malade sort apparemment guéri; il a bien supporté son traitement.

Il est rehospitalisé à Morlaix pour une maladie d'Addison typique en septembre 1969. Sous traitement approprié (cortisone, syncortyl, Androtardyl) l'amélioration est rapide et Monsieur R. rentre dans son foyer guéri, en décembre 1969.

B. HISTOPLASMOSES AFRICAINES A HISTOPLASMA DUBOISII

a) Histoplasmose osseuse

OBSERVATION N°5 - Monsieur N.Tama, 22 ans, originaire du Mali et manoeuvre de son métier, est adressé à l'Hôpital de l'Institut Pasteur pour histoplasmose de découverte fortuite (décembre 1963).

L'examen clinique, la radiographie pulmonaire sont normaux.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants:

- Numération: GR: 5 400 000 GB: 10 600
- Formule sanguine: Eosino 5%, Neutro 60%, Baso 5%, Lympho 27%
Mono 6%
- La vitesse de sédimentation est à 1 et 2mm à la 1ère et à la 2e heure.
- L'urée sanguine est à 0,25 g/l
- Le bilan hépatique complet est normal.

Les examens histopathologiques et mycologiques:

A l'examen de la biopsie osseuse on note la présence de grandes levures mesurant de 8 à 15 μ , à parois épaisses, ovalaires parfois rondes, bourgeonnantes, à petites bases de bourgeonnement, contenues dans des plasmodies, une réaction granulomateuse est observée et dans certaines zones de nécrose on constate des levures optiquement vides ou ne contenant que des granulations lipidiques.

La paroi de ces levures est colorée par le PAS. Il s'agit de levures identifiées à Histoplasma duboisii. L'examen mycologique n'a pu être effectué. Le diagnostic clinique étant axé sur une lésion néoplasique, le fragment de biopsie avait été dirigé uniquement sur l'examen anatomo-pathologique, toutes les autres recherches d'Histoplasma dans d'autres prélèvements (ponction sternale, urines) restent négatives. L'intradermoréaction pratiquée avec une souche d'Histoplasma capsulatum à 1/100 est négative mais pratiquée avec une souche africaine d'Histoplasma duboisii elle donne une papule de 5mm de diamètre (pour la dilution 1/100) et une papule de 7mm de diamètre (pour la dilution 1/50).

TRAITEMENT - Le traitement entraîne quelques frissons avec céphalées puis des gastralgies; le taux d'urée ne s'élève pas au-dessus de 0,75 g/l. Le malade reçoit une dose totale de 1620 mg.

En fin de traitement, les radios de l'humérus montrent une très nette amélioration, seule la numération formule sanguine met en évidence une petite anémie (GR: 3 140 000) mais rapidement corrigée par la vitamine B₁₂ (fin février 1964).

Pour les 2 observations qui vont suivre, il s'agit de formes ganglionnaires.

b) Histoplasmoses ganglionnaires

OBSERVATION N°6 - Madame Maria M., portugaise âgée de 30 ans, hospitalisée en janvier 1972 à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, a vécu de 1961 à 1971 en Angola. Le début des troubles qu'elle présente remonte à 1962. Ces troubles débutent par une asthénie.

En 1965, elle découvre un ganglion cervical antérieur gauche et va consulter un médecin. Les analyses sanguines et les radios sont normales.

De 1965 à 1971, elle maigrit de 12 kg et le nombre des ganglions cervicaux palpables augmente. Elle rentre à Lisbonne en automne 1971. Une biopsie d'un ganglion cervical est pratiquée. Les coupes histologiques ont permis le diagnostic d'histoplasmosse africaine et le Dr Julia Cabrita obtient la souche d'Histoplasma duboisii, diagnostic confirmé par le Dr Drouhet à l'Institut Pasteur.

La malade est admise à l'Hôpital de l'Institut Pasteur pour être traitée par des perfusions d'Amphotéricine B.

A l'examen clinique on note la présence d'adénopathies cervicales bilatérales de la grosseur d'une olive. Il en existe aussi au niveau des chaînes sus-claviculaires droites et gauches et du creux axillaire droit (de la grosseur d'une cerise) et on observe un amaigrissement.

Les examens paracliniques:

- . La numération et la formule sanguine sont sensiblement normales.
- . La vitesse de sédimentation est de 23 mm à la 1ère heure et de 46 mm à la 2e heure.
- . La lymphographie, effectuée par voie pédieuse bilatérale, montre une hyperplasie au niveau des 2 chaînes iliaques avec lacunes multiples.
- à la biopsie d'un ganglion cervical on note la présence de nombreuses levures de grande taille (8 à 15µ) ovales et rondes bourgeonnantes, pour la plupart altérées à l'intérieur, optiquement vides,
- le tissu ganglionnaire est nécrosé et contient le pus où baignent les histoplasmes identifiés à Histoplasma duboisii,

- les cultures présentent des chlamydospores échinulées typiques du genre Histoplasma,
- l'intradermoréaction à l'histoplasmine est positive (+++), 20 mm d'érythème après 24 heures,
- à l'examen sérologique, on note la présence d'anticorps: précipitines anti-Histoplasma duboisii donnant 2 arcs de précipitation dans la gélose avec l'antigène d'Histoplasma duboisii.

TRAITEMENT - Le traitement par l'Amphotéricine B en perfusions est instauré, la 1ère dose est de 5 mg dans 500 ml de sérum glucosé isotonique additionné de 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et précédée, comme pour les autres malades, du traitement préparatoire par l'aspirine et le phénergan. Les doses suivantes sont de 10, 15, 20, 25 mg puis 50 mg tous les deux jours. Après la 4e perfusion, à la suite de troubles végétatifs, la tension passe de 13 à 17 et s'accompagne d'une sensation d'angoisse marquée avec refroidissement des extrémités.

Les doses suivantes ont été réduites à 30 mg et remontées ensuite progressivement jusqu'à la dose de 45 mg bien tolérée.

Les ganglions ont diminué de volume dès les premières perfusions et la malade est suivie par des lymphographies qui confirment la diminution progressive de la taille des ganglions.

OBSERVATION N°7 - Monsieur Amath L., 22 ans, sénégalais, éboueur, est en France depuis février 1967. Il se développe peu à peu chez ce malade une formation tumorale, sous angulo-maxillaire droite.

Le 3 janvier 1969, l'exérèse d'une adénopathie adhérente à la glande sous-maxillaire droite est pratiquée. A l'examen anatomopathologique on trouve des histoplasmes à grandes formes dans des cellules géantes, ce qui détermine son hospitalisation à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

A l'examen clinique l'état général est satisfaisant; on note sur le thorax la présence de petites taches dépigmentées ou hyper-pigmentées.

L'étude mycologique a été effectuée sur une suppuration au niveau de la cicatrice d'exérèse, elle a permis l'isolement de l'histoplasme, et la mise en culture des compresses appliquées sur cette suppuration a montré de nombreuses colonies d'Histoplasma duboisii (Dr.E.Drouhet).

Les examens paracliniques donnent les résultats suivants:

- . Numération: GR: 5 000 000 GB 9 000
- . Formule sanguine: Neutro 40%, Eosino 7%, Lympho 50%, Mono 4%
- . Vitesse de sédimentation: 9 mm et 18 mm à la 1ère et à la 2e heure.
- . Le bilan hépatique est sub-normal.
- . L'urée est à 0,20 g/l.

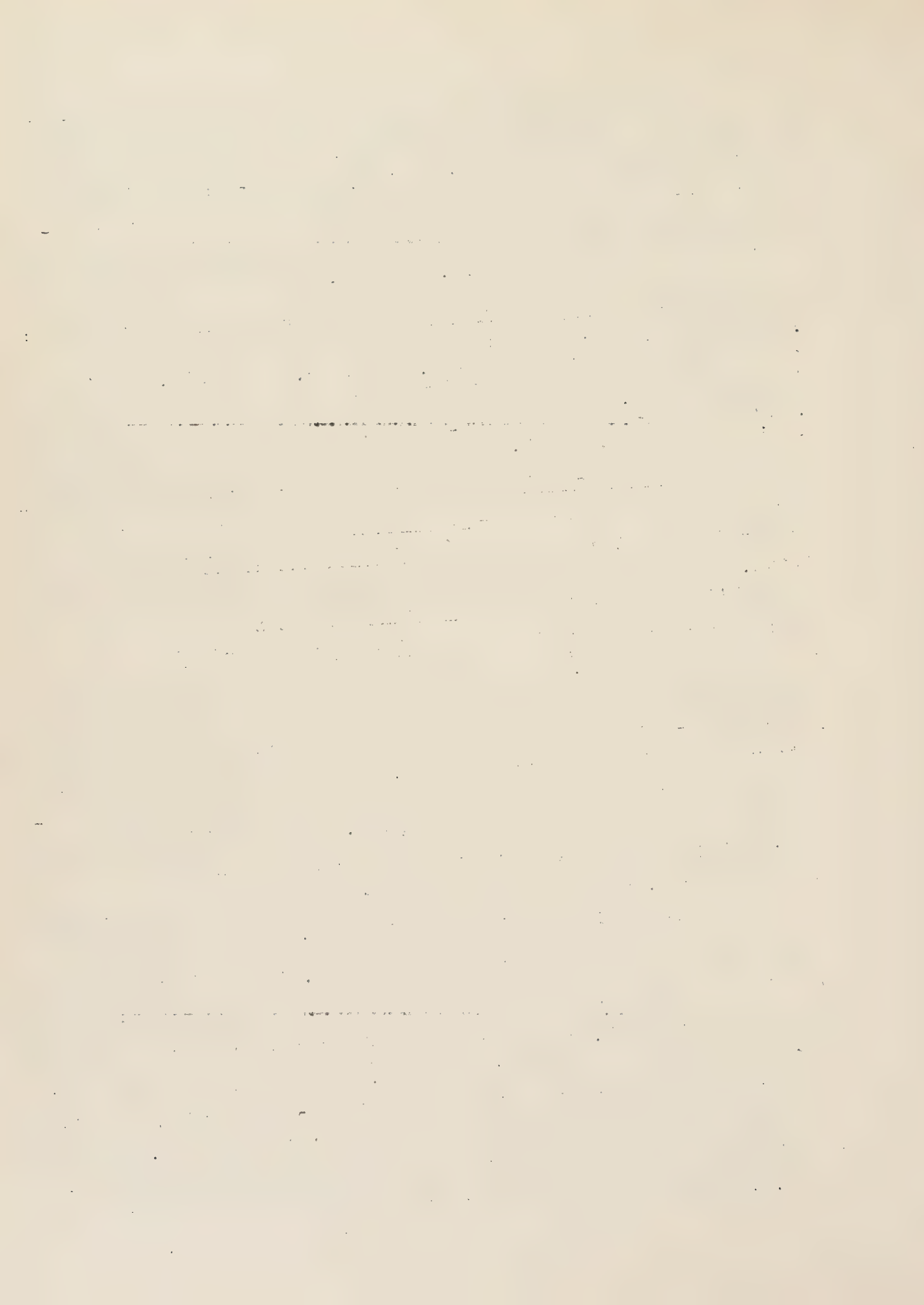
L'examen sérologique effectué le 20 janvier a montré l'absence de précipitines anti-Histoplasma mais a mis en évidence des anticorps fluorescents anti-Histoplasma duboisii au titre 1/160.

L'intradermoréaction à Histoplasma capsulatum donne une papule de 5 mm de diamètre et à Histoplasma duboisii une papule de 8 mm de diamètre.

TRAITEMENT - Le malade est mis sous Amphotéricine B par voie intraveineuse à doses progressives, débutant par 5 mg et arrivant à 50 mg par perfusion un jour sur deux: au cours du traitement on note une petite élévation de l'urée sanguine qui est ramenée à la normale par l'adjonction d'un hypoazotémique (Lespénéphryl). Le traitement est arrêté le 18 mars 1969 quand le malade a reçu 2000 mg d'Amphotéricine B.

Les examens de contrôle sont normaux, les radiographies du crâne et de la mâchoire sont toujours restées normales.

En avril 1970, on assiste à l'apparition d'une importante chaîne ganglionnaire jugulaire gauche. Une biopsie est pratiquée et à l'examen histologique les colorations pour la mise en évidence des champignons montrent l'absence d'histoplasmes, par contre la réaction folliculaire de type tuberculeux avec de rares B.K. prouve la nature tuberculeuse de cette adénopathie; un traitement antituberculeux amène la guérison du malade.



OBSERVATION N°8 - Monsieur Alexandre P., 60 ans, d'origine grecque, professeur, est admis à l'Hôpital de l'Institut Pasteur en mars 1969.

Le début de sa maladie remonte à l'année scolaire 1963-1964, à la suite d'un séjour au Congo-Kinchassa. A cette époque, il se plaignait de douleurs lombaires, de fièvre, de maux de gorge, d'amaigrissement. Revenu en Grèce, il reçoit des antibiotiques qui entraînent apparemment la rétrocession des symptômes. Il repart à Elisabethville en 1964-65 puis revient définitivement en Grèce où tout va bien jusqu'en 1967.

En mai 1967, le malade se plaint de maux de gorge qui vont entraîner une dysphagie; il présente quelques lésions cutanées à la face postérieure de l'épaule gauche; le tout diminue avec un traitement symptomatique.

En septembre 1967, les maux de gorge réapparaissent avec cette fois un oedème de l'amygdale droite, de couleur rouge-violet. Une biopsie amygdalienne conduit au diagnostic de tuberculose de l'amygdale et entraîne un traitement spécifique par INH, PAS; Streptomycine.

En avril 1968, devant l'absence d'amélioration et même l'apparition d'une lésion sur l'amygdale gauche, le malade arrête de lui-même son traitement.

En septembre 1968, une nouvelle biopsie est pratiquée; l'histologiste pose le diagnostic de mycose et l'envoie au Pr DROUHET à l'Hôpital Pasteur de Paris; le malade entre le 20 mars 1969.

A l'Hôpital de l'Institut Pasteur l'examen clinique du malade montre de nombreuses lésions cutanées disséminées érythémato-squameuses, para-psoriasiformes au niveau de la nuque, du dos, des régions deltoïdiennes des bras et du thorax, quelques unes de ces lésions sont légèrement ulcérées; on note également la présence de quelques petites lésions d'aspect folliculaire sur le menton. Dans la bouche, on observe une lésion d'ulcération sur l'amygdale gauche qui est considérablement hypertrophiée. Aucune localisation viscérale n'est observée.

A l'entrée, le bilan biologique est le suivant:

- Numération: GR 4 200 000 GB: 8 600
- Formule sanguine: Neutro 61%, Eosino 2%, Lympho 35%, Mono 2%
- La vitesse de sédimentation est de 22 mm à la 1ère heure et de 45 mm à la 2e heure.
- Le bilan hépatique est normal.
- L'urée sanguine est à 0,25 g/l.
- La radio pulmonaire est normale.

Examen mycologique (Dr DROUHET)

L'examen des squames dans la potasse montre la présence de levures ovales, rondes, de grande taille (8 à 15 μ) identifiées à Histoplasma duboisii. Le diagnostic est confirmé par l'isolement de nombreuses colonies de champignons sur milieu gélosé de Sabouraud additionné d'actidione.

Une biopsie de l'amygdale permet d'observer également la présence de grandes levures du type duboisii, contenues dans des cellules géantes. Les cultures ont été également obtenues à partir d'ulcérations amygdaliennes. L'intradermoréaction à l'histoplasmine provoque une plaque érythémato-papuleuse de 15 mm de diamètre.

On note l'absence d'anticorps précipitants anti-Histoplasma mais la présence d'anticorps fluorescents anti-Histoplasma duboisii au titre 1/160.

TRAITEMENT - Le traitement est institué avec des doses progressives d'Amphotéricine B de 5 à 50 mg tous les 2 jours, en perfusions intraveineuses; le malade reçoit au total 890 mg d'Amphotéricine B. Les prélèvements de contrôle (cutané et pharyngé) sont négatifs.

En juin 1969, l'examen clinique et les examens biologiques sont devenus satisfaisants; le malade part en convalescence.

DISCUSSION SUR LES 8 OBSERVATIONS PRESENTEES ET SUR LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Les 8 observations d'histoplasmoses d'importation correspondent à 2 formes d'histoplasmoses qui diffèrent par leurs aires de répartition géographique d'où l'infection a été contractée, par leurs tableaux cliniques et par la forme des parasites dans l'organisme, qui pourtant ont un aspect semblable dans leur vie saprophytique et en culture. Ces 2 formes sont:

l'histoplasmoses classique de type américain dite à petite forme, due à Histoplasma capsulatum, et l'histoplasmoses africaine à grande forme, due à Histoplasma duboisii.

Nous allons discuter et mettre en valeur

- I Les aspects cliniques
- II Les aspects épidémiologiques
- III Les aspects de diagnostic mycologique et immunologique.
- IV Les aspects thérapeutiques

pour les 2 formes d'histoplasmoses que nous allons comparer dans chaque chapitre.

I LES ASPECTS CLINIQUES

A) HISTOPLASMOSE CLASSIQUE à HISTOPLASMA CAPSULATUM

L'histoplasmoses (49) se présente sous 3 principales formes cliniques

- 1 forme bénigne pulmonaire ou primo-infection pulmonaire
- 2 forme secondaire disséminée
- 3 forme chronique pulmonaire ou tertiaire

1) Forme bénigne pulmonaire ou primo-infection pulmonaire.

a) Données de la littérature

Les observations de plus de 200 cas d'histoplasmosse pulmonaire survenue aux Etats Unis au cours de 13 épidémies récentes, ont permis d'accumuler des données concernant la durée d'incubation et la symptomatologie initiale de l'infection pulmonaire (50, 54). Après une incubation de 5 à 18 jours, l'infection débute par un malaise général, fatigue, fièvre modérée, vagues douleurs thoraciques, symptômes qui peuvent être facilement confondus avec une grippe ou peuvent passer inaperçus. Dans 65 à 75% des cas, l'infection primaire est asymptomatique; par contre, plus rarement heureusement, on observe des formes bronchopulmonaires, bruyantes, foudroyantes très graves comme dans les épidémies observées au Mexique (59).

A ce stade, rarement on isole Histoplasma capsulatum de l'expectoration ou du tubage gastrique. Ce n'est que l'intradermoréaction à l'histoplasmine qui devient positive ainsi que les réactions sérologiques.

Après plusieurs jours de maladie, on peut observer des lésions pulmonaires soit disséminées, variant des lésions miliaires aux lésions nodulaires, soit localisées sous forme d'infiltrats ou de nodules solitaires; l'absence d'allergie à la tuberculine et l'absence constante de bacilles de Koch font éliminer l'étiologie tuberculeuse des formes pseudo-tuberculeuses.

L'adénopathie hilaire est fréquente. Les lésions s'éclaircissent en 2 à 6 mois. La calcification de ces lésions s'observe après 4 à 6 ans en général. Habituellement, les calcifications sont disséminées dans les 2 champs pulmonaires, multiples, parenchymateuses, de petite taille et d'une densité extrême (images en grains de Pb entourées d'un halo). Des calcifications spléniques présentant les mêmes caractères que les calcifications pulmonaires peuvent être observées; elles sont le résultat d'une dissémination hématogène qui aboutit spontanément à la guérison.

Le substrat anatomo-pathologique de l'histoplasmosse

bénigne est basé sur la formation d'un complexe primaire pulmonaire, analogue à celui de la tuberculose avec chancre ou foyer caséux, lymphangite et adénopathie satellite, complexe primaire dont la cicatrisation se traduit par la calcification.

Une complication importante ayant comme origine la calcification des ganglions lymphatiques du complexe primaire pulmonaire, est constituée par la formation de broncholithes; la libération de ces calculs peut se compliquer d'hémorragies, de toux spasmodique, d'atélectasie et bronchectasie.

b) Observations de l'Institut Pasteur.

Les cas des enfants (frère et soeur) des observations 1 et 2 correspondent à cette primo-infection pulmonaire à Histoplasma capsulatum.

L'observation du garçon en particulier, correspond à cette forme car l'infection est survenue dans une région endémique d'histoplasmosse (Panama) débutant insidieusement par fièvre modérée, amaigrissement et apparition d'un infiltrat pulmonaire qui a régressé après l'hospitalisation et le traitement par l'Amphotéricine B orale. Le virage de l'intradermoréaction et la mise en évidence des anticorps anti-Histoplasma capsulatum ont pu préciser le diagnostic d'histoplasmosse primaire et différencier le tableau clinique d'une primo-infection tuberculeuse.

Dans le cas de la soeur du petit garçon (observation n°2) le diagnostic de l'infection histoplasmique n'est basé que sur la fièvre et l'asthénie survenant en même temps que chez le frère et cédant également sous l'Amphotéricine B orale.

2) Forme secondaire disséminée.

a) Données de la littérature.

Le tableau clinique (49) dominé par l'envahissement des cellules du système réticulo-endothélial par les histoplasmes, se traduit en général par une fièvre modérée, mais parfois élevée, une splénomégalie (hypertrophie importante), une hépatomégalie (moins importante que la splénomégalie), des polyadéno-

pathies ganglionnaires, des troubles digestifs (diarrhée, ulcération des plaques de Peyer, pouvant aboutir à des hémorragies et perforations intestinales), des lésions pulmonaires pseudo-tuberculeuses, parfois miliaires graves comme dans une épidémie observée en Nouvelle Calédonie (44), une atteinte osseuse décelée par une anémie hypochrome modérée ($2.500.000 \text{ GR/mm}^3$), une leucopénie ($1.500-6.000 \text{ GB/mm}^3$) avec lymphocytose relative et par la présence d'Histoplasma capsulatum dans le liquide de ponction sternale. Cette forme disséminée atteint aussi bien les adultes que les enfants. Une certaine affinité des histoplasmes pour les glandes surrénales explique l'apparition du syndrome addisonien dans 4% des cas et l'asthénie marquée chez la plupart des malades atteints de la forme disséminée.

D'autres organes peuvent être envahis par dissémination sanguine: les glandes surrénales (50% des cas) mais aussi les os (os plats surtout), les reins (les urocultures sont souvent positives), le système nerveux central (méningite), le coeur (endocardite, myocardite et péricardite) et enfin des localisations ophtalmologiques (uvéite, chorioretinite, ophtalmite) dont l'importance a été à tort exagérée dernièrement (83).

Ulcérations des muqueuses laryngées et bucco-pharyngées (3, 6, 10, 11, 12, 33, 48, 49, 58, 64, 69, 75, 77, 87, 100).

Dans 30 à 50% des cas d'histoplasmose disséminée, on observe des lésions de la muqueuse buccale, lésions se traduisant par des ulcérations linguales et pharyngées; des plaques ulcérées rouges et blanchâtres sont parfois centrées par des proliférations tissulaires charnues, des nodules miliaires; le fond de ces ulcérations peut être sanieux, induré sur les bords; une dysphagie douloureuse précède souvent l'apparition des ulcérations pharyngées. On peut voir des lésions du larynx avec douleurs et dysphonie, parfois même aphonie; plus rarement on a décrit des lésions des muqueuses génitales et intestinales. Dans un certain nombre de cas, ce sont les lésions ulcératives des muqueuses qui permettent le dépistage d'une histoplasmose disséminée, cliniquement latente; le diagnostic est souvent fait par

frottis, biopsie ou culture, c'est le cas de nos observations 3 et 4 ainsi que d'autres observations d'histoplasmoses d'importation observées en France par Drouhet (44,45,46), par Destombes et Drouhet (36), par Brouet (16), par Degos (32) et par Pinel (75).

Outre les formes fulgurantes d'histoplasmoses généralisées, on peut distinguer:

1/ une histoplasmoses lente progressive se manifestant uniquement par des lésions cutané-muqueuses mais qui, par la suite, se généralise et se termine par la destruction massive "caséuse" des corticosurrénales avec pullulation d'histoplasmes à l'intérieur,

2/ une histoplasmoses où les lésions des muqueuses sont les seuls signes d'une infection qui peut évoluer lentement ou rester stationnaire très longtemps comme dans un cas décrit par Drouhet et al (1962-1968) qui a récidivé à plusieurs reprises et que nous décrivons en détail avec l'évolution ultérieure (observation n°3).

Il est souvent difficile d'en faire la distinction (46). Le pronostic était avant le traitement par l'Amphotéricine B toujours sombre.

Dans la première catégorie on peut ranger le premier cas français d'histoplasmoses avec des lésions buccales, observé en 1953 à Bordeaux (réf.44,45) :

Chez un adulte de 55 ans ayant séjourné 31 ans au Gabon, un mois avant son retour en France apparaît "une stomatite ulcéreuse" envahissant la muqueuse palatine et offrant un aspect granulomateux; progressivement une hépato-splénomégalie avec anémie, une pneumopathie surajoutée à une tuberculose pulmonaire et un amaigrissement intense ont entraîné la mort du malade malgré l'administration de varullate d'éthyle, seul traitement antifongique à cette époque. Histoplasma capsulatum a été isolé des lésions buccales et de l'expectoration; les histoplasmes ont été décelés dans la biopsie des lésions buccales et dans le matériel de ponction biopsique post-mortem du foie et de la rate.

Dans la 2ème catégorie on peut ranger 2 autres cas observés en France après la première présentation du malade de l'observation n°3 (48) à localisation bucco-pharyngée: le cas étudié par Degos et col. (33) d'une part, et par Gamet et col. (55) d'autre part; il s'agit également d'une forme bucco-linguale localisée. On remarque une grande ulcération à bords indurés qui évoluait depuis une année; le malade européen résidant depuis 30 ans à Yaoundé, au Cameroun, avait été envoyé à Paris pour soigner cette affection considérée comme tuberculeuse, mais résistant au traitement spécifique. La biopsie a été trompeuse à 3 reprises, malgré l'examen fait par un anatomo-pathologiste averti, en raison de l'aspect tuberculoïde de la réaction cellulaire avec présence de follicules épithélioïdes et de cellules de Langhans, et en raison de la pauvreté des parasites qui ont échappé à l'examen des coupes colorées par l'hémalum-éosine; l'aspect tuberculoïde ne doit pas faire éliminer une histoplas-mose, qu'une coloration de Hotchkiss-Mac Manus parvient plus facilement à mettre en évidence. Chez ce malade un début de dissémination a pu être observée.

Le 4e cas français à ulcérations buccales a fait l'objet d'une observation de Brouet et coll. (16) et de Pinel (75). Il s'agit d'un ingénieur de 56 ans ayant résidé au Dahomey de 1951 à 1962. Quand il commence à maigrir et à se plaindre de douleurs pharyngées qui s'accompagnent progressivement d'une ulcération jugale et d'une ulcération de l'épiglotte.

Les biopsies montrent des infiltrations lympho-plasmocytaires ressemblant aux infiltrats tuberculeux. A la biopsie on n'a pas pu déceler d'histoplasmes. Les cultures faites au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur (Pr Drouhet) sont envahies par Candida albicans qui masque le champignon responsable Histoplasma capsulatum qui n'a pu être isolé qu'après passage sur hamster doré inoculé par voie intrapéritonéale avec du liquide de tubage gastrique.

On a signalé l'association de l'histoplas-mose avec la maladie de Hodgkin ainsi que les associations avec l'anémie mégalocytaire répondant à la vitamine B12.

b) Discussions sur nos observations
(histoplasmoses buccale et laryngée)

L'histoire de l'observation n°3 rapportée à plusieurs moments de son évolution par Drouhet, Sureau, Berrod et Martin, est particulièrement intéressante pour diverses raisons. Il s'agit d'une histoplasmosse chronique récidivante acquise au Bengale entre 1941 et 1945. Les premiers signes de cette histoplasmosse chronique sont uniquement fonctionnels (mal de gorge et dysphagie) dans une première période, ne devenant manifestes qu'à la suite d'une amygdalectomie suivie de l'apparition d'ulcérations spécifiques. On peut se demander si l'amygdalectomie n'a pas favorisé l'infection histoplasmique en supprimant des systèmes de défense qui, depuis 1945, s'opposaient à la prolifération histoplasmique. La porte d'entrée, habituellement pulmonaire, n'a pas pu être précisée mais les ulcérations buccales sont indiscutablement, comme dans les autres cas, des manifestations secondaires d'une dissémination. Si à la première hospitalisation du malade, en 1961, aucune localisation viscérale n'a pu être mise en évidence, par contre à la première récidive en 1963 Histoplasma capsulatum a pu être isolé de la moelle sternale et des urines. Probablement le foyer principal de cette infection chronique est la moelle osseuse d'où les histoplasmes ont été disséminés au cours des diverses récidives. Il faut remarquer que si à la 1ère hospitalisation les lésions cliniques étaient très marquées, au cours des récidives ces lésions étaient presque inapparentes et c'est l'asthénie, le mal de gorge et la dysphagie qui ont déterminé le contrôle mycologique et l'hospitalisation du malade à la suite des examens positifs. Il s'agit donc d'un cas à forme chronique latente et probablement une évolution vers la généralisation, ainsi qu'elle a été observée dans d'autres cas de la littérature, a pu être évitée par le traitement à l'Amphotéricine B, toutefois le foyer local n'a probablement pas pu être complètement stérilisé, comme le prouvent les diverses récidives.

L'histoire de l'observation n°4 est intéressante également

du fait qu'il s'agit d'une histoplasmosse classique découverte chez un français contaminé au Cameroun; la localisation laryngée a été la seule décelée cliniquement. Il est important de souligner l'intérêt clinique, cette forme étant prise communément pour une tuberculose laryngée et seulement l'échec de la chimiothérapie antituberculeuse et l'examen attentif de la biopsie sont les éléments qui permettent de préciser le diagnostic.

3) Forme chronique pulmonaire ou tertiaire

Données de la littérature (49, 88, 84).

Cette forme peut être caverneuse, nodulaire ou pseudo-tumorale et elle résulte soit du prolongement d'une histoplasmosse primaire, soit d'une réinfection. L'affection emprunte maintes fois le tableau clinique de la tuberculose évolutive, provoquant fièvre, amaigrissement, hémoptysies, infiltrats pulmonaires souvent excavés accompagnés d'adénopathies médiastinales.

La forme pseudo-tumorale appelée histoplasmosse par analogie au tuberculome, est silencieuse en ce qui concerne la symptomatologie clinique; elle se traduit radiologiquement par une masse solitaire, ronde opaque et homogène, sans adénopathie accompagnatrice et biologiquement par une allergie cutanée à l'histoplasmine, la formation d'anticorps dans le sérum, et mycologiquement par la présence d'Histoplasma capsulatum dans la pièce opératoire, comme dans un cas récent observé par Turiaf et coll. (1965) chez une antillaise. Par des colorations spécifiques (PAS, Gridley) on observe des levures au centre des foyers scléro-nécrotiques. Les histoplasmoses se rencontrent assez fréquemment dans les régions endémiques et ne doivent pas être confondus avec des tuberculomes, des carcinomes ou des granulomes d'autre origine.

B) HISTOPLASMOSE AFRICAINE

a) Données de la littérature

Les manifestations cliniques de l'histoplasmosse africaine ont été décrites dans diverses publications par de nombreux auteurs, notamment par Drouhet (41,44,45), par Camain et coll. (18), par Vanbreuseghem (92,93,94 et 95). Récemment, Drouhet (50) a présenté un rapport basé sur les derniers 116 cas décrits d'histoplasmosse africaine.

Les principales manifestations cliniques de l'histoplasmosse africaine à grandes formes levures qui déterminent du point de vue anatomopathologique une réaction granulomateuse giganto-cellulaire sont des manifestations cutanées (papules, nodules, gommes, abcès, ulcérations), ostéo-articulaires (abcès, gommes), ganglionnaires et plus rarement viscérales (pulmonaires, hépatiques, abdominales) localisées ou disséminées.

L'apparition des manifestations cliniques a été parfois tardive pour les cas d'importation: chez 2 de nos malades les lésions cliniques n'ont paru que deux ans après leur départ de l'Afrique, chez une malade diagnostiquée à Montpellier, l'histoplasmosse s'est déclarée huit ans après le retour en métropole (80).

Les manifestations cliniques se caractérisent en général par leur évolution chronique, leur apparence bénigne, les lésions superficielles pouvant évoluer pendant des semaines, des mois ou des années avant d'aboutir à une généralisation ou à une localisation profonde, viscérale.

Alors parfois des formes disséminées d'évolution rapide s'observent et l'absence d'un traitement spécifique amène l'issue fatale, non connue lors des premières observations d'histoplasmosse africaine.

Manifestations cutanées et sous-cutanées.

A l'encontre de l'histoplasmosse classique à Histoplasma

capsulatum où les lésions cutanées sont exceptionnelles, les lésions des muqueuses étant relativement plus fréquentes, dans l'histoplasmosse africaine à Histoplasma duboisii on remarque la fréquence des lésions cutanées et sous-cutanées (45). Ces lésions qui ont fait l'objet d'une étude détaillée de Vanbreuseghem (94) se présentent sous forme de:

a/ papules hémisphériques, lenticulaires, petites ou grandes, le plus souvent situées sur le tronc ou sur la face, dont le nombre peut dépasser la centaine dans certains cas (21). Ces papules peuvent aboutir à la formation d'ulcérations, de vésicules, d'exulcérations avec prolifération en chou-fleur, ou d'éléments rappelant des Molluscum contagiosum avec leur centre déprimé pseudo-ombiliqué selon la description de Basset et al. (9).

b/ nodules qui peuvent être: 1) des éléments dermo-épidermiques simulant des Molluscum contagiosum; 2) des éléments dermo-épidermiques nouveaux; 3) des éléments hypodermiques gommeux. Le nombre maximum d'éléments nodulaires (236) est observé dans le cas de Van Laethem et al (99) où les éléments sont répartis comme suit: 7 frontaux, 8 sous-maxillaires, 3 sous-mentonniers, 9 cervicaux, 50 thoraciques antérieurs, 50 thoraciques postérieurs, 22 abdominaux, 20 sur le membre supérieur droit et 30 sur le membre inférieur gauche (99).

Leur taille varie de celle d'un petit pois, à celle d'une mandarine (18), leur consistance est le plus souvent rénitente.

c/ des abcès souvent résultant d'une atteinte osseuse, pris fréquemment pour des tumeurs blanches renfermant un pus très riche en grandes formes levures (duboisii) se fistulisant spontanément en laissant des cicatrices profondes déprimées. Les localisations les plus fréquentes sont aux poignets, à la tête, dans la région sternale, le long des côtes ou des os longs.

d/ ulcérations torpides sur fond bourgeonnant même en chou-fleur, succédant en général à une des formes cutanées mentionnées plus haut ou à une lésion plus profonde osseuse (18).

a/ fistules et cicatrices succédant à des abcès ouverts.

Toutes ces lésions cutanées sont situées au tronc (75% des cas), à la tête (54%), aux membres supérieurs et inférieurs à l'exception des pieds; elles sont en nombre unique ou multiples, à évolution généralement lente, plus rarement rapide, apparemment bénigne pouvant durer des semaines, des mois ou des années.

Manifestations ostéo-articulaires. Ces lésions sous forme de gommes ou d'abcès sont encore plus fréquentes que les lésions cutanées (60 cas sur 116 cas de la récente statistique de Drouhet) avec des localisations aux poignets, aux coudes, aux genoux, aux maxillaires, au sternum, au crâne ou aux vertèbres. La similitude de ces lésions cliniques avec celles de la tuberculose est frappante et souvent le premier diagnostic a été celui de tumeurs blanches et d'abcès froids. On peut se demander d'après les premiers cas observés par R.Camain et coll. (18) si les lésions osseuses de l'histoplasmosse présentent des caractères radiologiques et macroscopiques lors de l'acte opératoire qui permettent de présumer de leur étiologie. Dans une des observations du rapport de Drouhet (50), la radiographie du coude montre des lésions identiques à celles d'une ostéo-arthrite tuberculeuse: décalcification des extrémités dépassant les épiphyses et pincement serré de l'interligne articulaire; lors de l'acte opératoire, le chirurgien signale l'existence de fongosités très abondantes autour et à l'intérieur de l'articulation qui est détruite; le cartilage a disparu, l'os est "sucré mouillé", les muscles sont respectés. Chez ce malade ainsi qu'à de nombreux autres, les lésions osseuses vertébrales sont identiques à celles d'une tuberculose des arcs postérieurs avec fonte complète de l'apophyse épineuse et des lames vertébrales dorsales; chez d'autres malades, rien n'évoque une tuberculose puisque l'on a aussi bien une image radiologique et un aspect peropératoire d'ostéite banale ou d'ostéomyélite avec toutefois quelques particularités: la radiographie montre l'absence de processus de régénération osseuse, confirmée lors de l'intervention qui explique l'existence de fractures pathologiques

usuelles dans l'ostéomyélite banale. Une belle iconographie radiologique des lésions osseuses (2) est apportée par Cockshott et Lucas (23) et par Drexler (40); ce dernier auteur, basé sur 16 observations congolaises remarque 3 types de lésions osseuses: des ostéolyses marginales, des ostéolyses centrales et des destructions osseuses massives accompagnées d'un abcès. Les phénomènes de guérison sous l'influence du traitement par l'Amphotéricine B (18) se remarquent par l'apparition d'une sclérose, de la diminution et enfin de la disparition des abcès osseux.

Manifestations ganglionnaires. Outre la peau et les os, les ganglions sont fréquemment atteints: 34 fois sur 116 cas et chez 16 malades ils constituaient la seule manifestation clinique de la maladie. Les ganglions cervicaux axillaires, inguinaux, s'hypertrophient, se transforment en abcès froids qui souvent se fistulisent. Dans un cas d'histoplasmosse cutanéoviscérale avec lésions abdominales intestinales, les ganglions mésentériques nécrosés contenaient une purée d'histoplasmes, le tout entouré d'une coque fibreuse (18).

L'hypertrophie amygdalienne aboutissant à l'abcès, à l'ulcération, a été observée chez un de nos récents malades, un grec contaminé au Congo Kinshassa, présentant également des lésions cutanées et chez un malade, également du Congo, rapporté par Renoirte et coll. (78).

Dans un cas d'adénopathies multiples cervicales, inguinales, axillaires, fémorales, dues à Histoplasma duboisii (70), Gentilini et Gaxotte ont effectué une lymphographie bilatérale qui a permis l'observation de ganglions inguinaux avec lacunes particulièrement évidentes au niveau du ganglion interne droit.

Manifestations pulmonaires. Alors que les poumons sont fréquemment atteints dans l'histoplasmosse classique à Histoplasma capsulatum, l'atteinte pulmonaire est plus rare dans l'histoplasmosse africaine. Le premier cas d'histoplasmosse pulmonaire à grandes formes avec culture est celui rapporté par Drouhet avec Jarniou et al (61) chez un français de 49 ans, de retour de Conakry (Guinée). L'évolution de l'affection au cours d'une

année aboutit à des abcès multiples pulmonaires et ce n'est qu'à l'apparition d'une pseudo-vomique que nous avons fait le diagnostic mycologique de cette forme. L'expectoration purulente, d'odeur fade, contenait de nombreuses grandes formes type duboisii dont la culture a permis l'identification du champignon. B.Clark et Greenwood (20) relèvent 11 autres cas dont 2 personnels chez lesquels on a observé des lésions pulmonaires de type granulomateux et caséux. Sur 16 malades atteints d'histoplasmosse africaine, Drexler (40) trouve des modifications radiologiques seulement chez 5 malades, mais ces lésions pulmonaires sont passagères et rien n'autorise à leur attribuer une nature histoplasmosique. Les histoplasmes ont été trouvés seulement chez 3 des 12 malades présentant des lésions d'histoplasmosse pulmonaire (20).

Manifestations du tube digestif. Tandis que dans l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum les lésions ulcératives buccales sont très fréquentes et plus particulièrement chez les malades contaminés en Afrique (32,36,44,45), ces lésions sont exceptionnelles dans l'histoplasmosse africaine à Histoplasma duboisii. L'ulcération de la langue associée à des lésions cutanées est observée dans un cas par Renoirte et coll. (78) et une ulcération palatine dans un cas de Rimbaud et al (80). Une ulcération intestinale fatale a été observée dans un cas rapporté par Camain et al (18). Cette perforation est due à l'ulcération du grêle par une tumeur péritonéale à contenu caséux. Un cortège de symptômes digestifs des plus variés s'est succédé pendant 13 ans après l'apparition d'une lésion d'histoplasmosse cutanée guérie après exérèse aboutissant à une intervention chirurgicale qui a révélé des lésions intestinales multiples pseudo-tumorales: des histoplasmes truffent et érodent la paroi intestinale sollicitant l'apparition d'un tissu de granulation abondant.

La salive, le tubage gastrique, la bile et les matières fécales ont montré la présence d'histoplasmes chez 3 des 16 malades rapportés par Renoirte (18); ce n'est que chez un seul malade qu'on a mis en évidence une ulcération jéjunale

d'histoplasmosse à l'autopsie. Une histoplasmosse intestinale a été également révélée par Cole et coll. (24).

Manifestations hépatospléniques. Les localisations hépatiques et spléniques (3 cas) sont rares (5).

Complications neurologiques. La compression de la moelle osseuse est une complication survenant à l'occasion des lésions vertébrales et paravertébrales et se traduit par des paraplégies (25).

Les formes localisées ne s'accompagnent que de fièvre ou de modifications de la formule sanguine. Les formes disséminées qui s'accompagnent de lésions cutanées multiples, d'abcès osseux ou d'atteintes viscérales, s'accompagnent en général de fièvre modérée, d'une leucocytose, et d'une vitesse de sédimentation augmentée.

b) Les cas d'histoplasmosse africaine d'importation observés à l'Hôpital de l'Institut Pasteur se présentent sous les formes cliniques les plus fréquemment observées, à savoir la forme osseuse (1 cas), la forme ganglionnaire (1 cas) et la forme cutanée (1 cas) avec des lésions multiples. Ils surviennent tous chez des sujets adultes et l'apparition des lésions cliniques survient après des délais plus ou moins longs après l'infestation présumée car chez 3 des malades observés, l'apparition des lésions cliniques n'est survenue qu'environ 2 ans après qu'ils aient quitté l'Afrique; dans le 4^e cas de la jeune portugaise ayant acquis l'histoplasmosse en Angola, le début de l'infection ne peut pas être précisé du fait qu'elle est restée tout le temps en Afrique, ne rentrant en Europe que lorsque l'adénopathie cervicale était visible.

Dans la forme osseuse, la lésion n'a été dépistée que radiologiquement et confondue cliniquement avec une lésion d'ostéosarcome. Ce n'est que la biopsie qui a pu affirmer le diagnostic.

Dans les formes ganglionnaires:

- pour le Sénégalais de l'observation 7, l'adénopathie angulo-maxillaire sans aucune localisation pulmonaire paraissait cliniquement de nature tuberculeuse et c'est la biopsie et la culture de la plaie de l'opération qui ont établi le diagnostic;
- pour l'adénopathie cervicale de la portugaise de l'observation 6, l'amaigrissement très prononcé a fait penser à un néo et c'est là encore les examens anatomo-pathologique et mycologique qui ont permis le diagnostic.
- Les lésions cutanées de la 4ème observation africaine évoquaient cliniquement un psoriasis ou un parapsoriasis plus qu'une histoplasmosse. L'ulcération amygdalienne n'a été pratiquement remarquée qu'à l'occasion de l'hospitalisation à l'Hôpital de l'Institut Pasteur. L'examen du pus de l'ulcération buccale, ainsi que l'examen des squames, ont permis de faire rapidement un diagnostic d'histoplasmosse qui aurait pu être effectué bien avant. En tout cas, il faut remarquer qu'aucune localisation viscérale n'a pu être démontrée dans ces 4 cas, toutefois le foyer primaire devait être pulmonaire ou digestif comme dans d'autres cas d'histoplasmosse africaine où ce foyer a pu être mis en évidence.

II LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

A) HISTOPLASMOSE à HISTOPLASMA CAPSULATUM

Facteurs étiologiques et épidémiologiques, fréquence, répartition géographique.

a) Données de la littérature (1,36,44,49,73,86).

Depuis la description du 1er cas par Darling, en 1906, dans la zone du Canal de Panama, l'histoplasmosse clinique a été signalée aux Etats Unis, dans les régions de l'Est et du Middle-East, surtout dans les Vallées du Mississipi et de l'Ohio, ainsi que le long des montagnes Appalaches où elle a un caractère épidémique et où environ 80% de la population répond à

l'histoplasmine intra-dermique. Sous forme de petites épidémies et de cas sporadiques, l'histoplasmosse se trouve également au Mexique, en Amérique Centrale, en Amérique du Sud (Venezuela, Pérou, Guyane française, Brésil, Paraguay et Uruguay - Argentine, Chili, dans les Iles des Caraïbes, à Porto Rico, à la Trinité, aux Antilles françaises (Martinique) et à Cuba.

Sur le Continent africain, l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum se trouve surtout en Afrique du Sud où environ une cinquantaine de cas ont été décrits; des cas sporadiques (une quinzaine) ont été observés au Gabon, au Dahomey, au Congo ex-Belge, au Kenya, au Soudan, au Tanganyka et enfin en Somalie française.

En Europe, les seuls cas autochtones prouvés mycologiquement ont été signalés en Italie, dans les régions de Bologne et au Piémont. En Roumanie, quelques cas autochtones ont été signalés mais sans culture à l'appui.

Des cas d'histoplasmosse d'importation d'Amérique, d'Afrique ou d'Asie ont été observés en France, en Angleterre, en Belgique, en Allemagne et en Italie.

En Asie, de rares cas sont signalés aux Indes, au Viet-Nam, au Japon, à Hong Kong ainsi qu'en Indonésie, à Java, aux Philippines, en Australie, en Nouvelle Zélande et enfin récemment à Noumea en Nouvelle Calédonie.

La distribution géographique d'Histoplasma capsulatum et de l'histoplasmosse peut être suivie facilement d'après la réaction cutanée à l'histoplasmine; les réactions sont nulles jusqu'à présent dans les pays d'Europe et de nombreux pays d'Asie.

b) D'après nos observations:

On retrouve la zone du Canal de Panama comme zone d'infestation pour les observations 1 et 2 des enfants français ayant acquis une histoplasmosse primaire pulmonaire quelques mois après l'arrivée, ensuite le Bengale où s'est contaminé l'italien rapporté dans l'observation n°3 et le Cameroun où s'est

contaminé le français rapporté dans l'observation n°4. Nous avons donc un exemple de contamination dans les 3 Continents où sévit l'histoplasmosse à l'état endémique.

L'acquisition de l'histoplasmosse à petite forme au Cameroun est intéressante du point de vue épidémiologique car dans cette région l'histoplasmosse africaine à Histoplasma duboisii prédomine ainsi que dans toute l'Afrique noire, tandis que l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum est sporadique. Le seul cas publié étant celui rapporté par Gamet (55) et Degos et al (33).

RACE - SEXE - AGE - PROFESSION

L'histoplasmosse est une maladie de tous les âges de la vie (de 1 mois à 77 ans) mais plus fréquente chez les jeunes enfants (1/6 des cas sont des enfants de moins de 1 an) qui font plutôt des infections aiguës généralisées, alors que l'adulte présenterait plus souvent des formes pulmonaires. Il n'existe aucune différence suivant le sexe ou la race. En ce qui concerne l'occupation, les ruraux sont plus atteints que les citadins. Plusieurs infections de laboratoire ont été signalées, consécutives à l'inhalation accidentelle de spores de culture d'Histoplasma capsulatum au cours de manipulations.

Dans nos observations, l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum a été constatée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Mode de contagion.

La contamination se fait généralement par voie aérienne. De nombreuses épidémies d'histoplasmosse pulmonaire bénigne ont été observées aux Etats Unis, consécutives à l'inhalation de poussières de fermes, de pigeonniers, de silos et de forêts, dans des régions où Histoplasma capsulatum a été isolé du sol. Depuis 1953, une relation a pu être établie entre la présence d'Histoplasma capsulatum dans le sol enrichi par du guano de

chauves-souris et l'apparition d'épidémies chez des visiteurs de grottes en Afrique du Sud, au Pérou (fièvre de Tingo Maria), au Venezuela, au Mexique, etc...

Certains ont rapproché l'histoplasmosse des grottes du Transvaal et la maladie survenue chez les explorateurs des tombeaux des Pharaons; pour eux, la "vengeance des Pharaons" ne serait autre qu'une histoplasmosse fulgurante.

La voie digestive de contamination a été incriminée dans certains cas et enfin la voie cutanée surtout au cours des accidents de laboratoire, lorsqu'on a pu s'inoculer accidentellement le champignon. L'absence de contagiosité d'homme à homme ou d'animal à homme a été constatée jusqu'à présent dans tous les cas d'histoplasmosse.

Dans nos cas, le mode de contagion n'a pas pu être précisé.

B) HISTOPLASMOSE à HISTOPLASMA DUBOISII

Epidémiologie de l'histoplasmosse africaine

a) Données de la littérature

Fréquence - Répartition géographique

En 1958, les statistiques présentées au Congrès de Médecine Tropicale de Lisbonne, (Drouhet, Vanbreuseghem) évaluaient à 25 le nombre total des cas publiés et en 1964, au même Congrès, à Rio de Janeiro, ce nombre atteignait 55.

Actuellement, on compte 116 cas (50). La répartition géographique de ces cas montre la diffusion de l'histoplasmosse à grandes formes dans les diverses régions de l'Afrique noire, en particulier de la Côte Occidentale allant jusqu'à la région équatoriale (Congo) et à l'intérieur vers le Centre de l'Afrique (Tchad), tandis que l'histoplasmosse classique à Histoplasma capsulatum est plus fréquente en Afrique du Sud, se présentant

même sous forme d'épidémies et s'étend sporadiquement vers l'Equateur.

Certains de ces cas ont été importés et diagnostiqués en Europe, en particulier en France, en Grande Bretagne, en Allemagne et en Hollande. Le pourcentage élevé d'importation et l'importance de cette mycose parmi les européens ayant séjourné en Afrique, est à souligner.

RACE - SEXE - AGE - PROFESSION

Du point de vue racial, on remarque une prédominance chez les noirs, mais les blancs sont également atteints; en ce qui concerne le sexe, comme dans la plupart des mycoses on note une prédominance chez l'homme. Tous les âges sont atteints, le plus jeune étant de 2 ans 1/2, le plus âgé de 65 ans, mais la plupart des cas sont à l'âge adulte entre 20 et 50 ans. Du point de vue de la profession, la plupart des malades et des réacteurs à l'histoplasmine sont des travailleurs agricoles et des charpentiers; parmi les européens citons 1 aviateur qui n'a fait que des escales à Dakar, des ingénieurs, un missionnaire.

Mode de contagion.

Alors que dans l'histoplasmose classique Histoplasma capsulatum pénètre par voie aérienne, rien n'est connu de la voie utilisée par Histoplasma duboisii. Dans plusieurs cas on a trouvé des lésions pulmonaires, mais dans de très nombreux cas on a constaté l'absence de pareilles lésions. Dans un petit nombre de cas, un traumatisme cutané a été à l'origine des lésions cutanées mais dans la plupart des cas la voie cutanée ne peut être incriminée. Dans plusieurs cas des troubles digestifs ont été signalés et l'existence d'une porte d'entrée abdominale peut être envisagée, surtout dans les cas où les lésions intestinales d'histoplasmose ont coïncidé avec des lésions provoquées par des schizostomes.

Une source d'infection animale nous semble improbable

mais il faut retenir une histoplasmosse spontanée chez des cynocéphales de Guinée (Mariat, Segretain, 1955) contaminés probablement comme l'homme à une source commune d'infection.

b) En ce qui concerne nos 4 cas d'histoplasmosse africaine, il s'agit uniquement d'adultes de race blanche (2 cas) et de race noire (2 cas) dont 3 hommes et 1 femme. Le mode de contagion n'a pas pu être précisé.

III LES ASPECTS DE DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

Le diagnostic biologique des histoplasmoses repose:

- 1/ sur la mise en évidence des histoplasmes dans les lésions
- 2/ la culture des parasites après ensemencement direct et surtout après inoculation du matériel pathologique à des animaux sensibles servant de filtre,
- 3/ les réactions immunologiques:
sensibilité cutanée à l'histoplasmine et réactions sérologiques pour mise en évidence des anticorps (précipitation dans la gélose, immunofluorescence).

Les prélèvements ont une importance pour le diagnostic.

- Dans l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum où la pathologie est basée sur les lésions du système réticulo-endothélial avec l'atteinte surtout pulmonaire, ganglionnaire et des muqueuses, on doit recourir aux prélèvements respectifs (expectoration, aspiration bronchique, frottis et biopsies des ulcérations bucco-pharyngées, ponction sternale, etc...)

Dans nos 4 cas d'histoplasmosse ce sont les biopsies des lésions buccales et laryngées (2 cas), la ponction sternale (1 cas) et les urines (1 cas) qui ont permis d'isoler l'agent responsable.

- Dans l'histoplasmosse africaine ce sont les prélèvements des lésions cutanées et ganglionnaires et osseuses qui, en général, permettent le diagnostic.

Chez nos malades, les prélèvements de squames cutanées (1 cas), les biopsies ganglionnaires (2 cas), la biopsie osseuse (1 cas) ont permis de mettre en évidence Histoplasma duboisii.

L'examen direct, les frottis et les coupes permettent de mettre en évidence l'aspect des histoplasmes et différencier les 2 formes d'histoplasmosse. Dans l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum le champignon se présente sous forme de corpuscules ronds ou ovales de 1 à 3 μ de diamètre, bourgeonnants et localisés dans les cellules du S.R.E., la paroi cellulaire se colore en rouge violet par le P.A.S., se différenciant ainsi de celle des protozoaires comme des leishmanies, des toxoplasmes et Pneumocytes carinii, par la coloration May Grunwald-Giemsa la paroi n'est pas colorable, elle apparaît sous forme d'un halo clair qui donne l'impression que les parasites sont entourés d'une capsule. La réaction tissulaire est histiocytaire avec des histoplasmes intracellulaires. Ce sont ces aspects qui ont été observés par E.Drouhet et P.Destombes à l'examen des biopsies des 2 cas d'histoplasmosse buccale et laryngée à Histoplasma capsulatum.

Dans l'histoplasmosse africaine, le champignon se présente sous forme de grandes levures, rondes ou ovales, en forme de citron mesurant de 8 à 18 μ de diamètre, à paroi épaisse donnant une image à double contour; le bourgeon est uni à la cellule mère par une base étroite et les levures se trouvent libres dans le pus ou incluses dans les cellules géantes des lésions granulomateuses. La réaction tissulaire est plasmodiale. Cet aspect a été observé sur les biopsies des 4 malades de cette thèse.

Cultures.

L'isolement des histoplasmes est assez difficile. Les cultures doivent être faites sur gélose de Sabouraud glucosée

+ chloramphénicol + actidione, à 25°, en tubes bouchés au coton. Le développement mycélien débute après une semaine et l'apparition des macrospores tuberculés est caractéristique à la fois des 2 espèces. La phase parasitaire qui permet de distinguer chaque espèce est obtenue plus difficilement à 37° sur la gélose au sang-cystéine-cerveau-cœur, en tubes capuchonnés hermétiquement.

Au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur (Pr Drouhet) Histoplasma capsulatum n'a pu être isolé que de l'observation n°3 à nombreuses reprises des lésions buccales, une fois de la moelle sternale et une fois des urines. Pour les 2 enfants atteints d'histoplasmose primaire, ces résultats ont été négatifs comme d'habitude et pour le cas n°3 malheureusement lorsque la biopsie a été effectuée, le prélèvement n'a pas été envoyé au laboratoire de Mycologie. Par contre, pour l'histoplasmose africaine, Histoplasma duboisii a été isolé chez 3 malades sur 4 (pour un seul le prélèvement biopsique n'a pas été envoyé au laboratoire de Mycologie). L'isolement du champignon a été obtenu des squames des lésions cutanées (cas n°4), des ganglions biopsiés (cas n°2 et 3).

L'inoculation aux animaux est actuellement un des procédés les plus sûrs de diagnostic, en particulier pour l'isolement des histoplasmes à partir des prélèvements contaminés par des bactéries ou des champignons saprophytes. Le hamster doré, plus sensible que la souris, est l'animal de choix. Le produit pathologique additionné d'antibiotiques antibactériens est inoculé par voie intrapéritonéale; les animaux sont sacrifiés un mois plus tard et on met en culture la rate et le foie.

L'inoculation par voie intrapéritonéale chez le hamster doré, ou par voie intratesticulaire chez le cobaye des cultures mycélienne d'Histoplasma capsulatum et d'Histoplasma duboisii d'aspect identique, permet l'obtention des phases levuriformes distinctes pour chaque espèce.

C'est par ces procédés que l'identification d'Histoplasma capsulatum et d'Histoplasma duboisii a pu être obtenue. Une

étude mycologique détaillée de ces champignons est donnée par E.Drouhet (44) et R.Vanbreuseghem (91).

DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

1/ Sensibilité cutanée à l'histoplasmine

Dans l'histoplasmose à Histoplasma capsulatum l'intradermoréaction à l'histoplasmine (filtrat de culture mycélienne âgée d'Histoplasma capsulatum) permet de déceler comme la tuberculine, une infection actuelle ou ancienne. L'histoplasmine standard diluée au 1/100 doit être injectée dans le derme et la réaction lue après 48 heures. Elle est positive si la papule dépasse 5 mm de diamètre. Aucune réaction croisée avec la tuberculine n'a été constatée.

La valeur du test à l'histoplasmine dans le diagnostic est limitée dans des régions endémiques, du fait qu'elle n'indique pas nécessairement une maladie active. Mais dans les pays exempts d'histoplasmose autochtone comme la France, une histoplasmine positive avec des manifestations pathologiques semblables à celles de l'histoplasmose, constitue une indication de diagnostic. D'autre part, un test négatif à l'histoplasmine n'élimine pas complètement une histoplasmose, du fait qu'une certaine anergie a été observée dans des cas d'histoplasmose disséminée.

En effet, l'allergie cutanée à l'histoplasmine s'installe rapidement dès la 2e semaine après l'infection et s'observe dans tous les cas d'histoplasmose pulmonaire aiguë apparente ou latente bénigne.

C'est ainsi que l'enfant (Benoit L. observation n°1) atteint d'histoplasmose primaire, a présenté une intradermoréaction à l'histoplasmose positive dès l'apparition radiologique de l'infiltrat pulmonaire. Cette réaction reste positive des années, même toute la vie du sujet. Par contre, le pourcentage

de positivité diminue considérablement dans l'histoplasmosse chronique et disparaît dans les formes disséminées ou graves, ainsi pour l'observation n°3, le malade ayant une intradermo-réaction à l'histoplasmine négative dans la période active de maladie, n'est devenu allergique à l'histoplasmine qu'après la guérison, pour redevenir à nouveau anergique lors des récides.

Le cas n°4 atteint d'histoplasmosse laryngée présentait également une réaction cutanée négative à l'histoplasmine.

Pour l'histoplasmosse à Histoplasma duboisii l'intradermoréaction à l'histoplasmine, préparée à partir des souches d'Histoplasma duboisii ou d'Histoplasma capsulatum ou des mélanges des 2 comme pour l'histoplasmine préparée par l'Institut Pasteur (plusieurs fractions antigéniques sont communes aux 2 espèces), est souvent négative. Chez nos 4 malades les réactions à l'histoplasmine étaient positives mais dans la statistique rapportée par E.Drouhet (49) sur 21 cas d'histoplasmosse africaine, 9 seulement ont donné une réaction positive.

2/ Anticorps

La mise en évidence des anticorps précipitants, agglutinants, fluorescents et fixant le complément, peut constituer un élément important de diagnostic.

Pour l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum les précipitines sériques apparaissent en premier entre la 2^e et la 4^e semaine qui suit l'inoculation. La précipitation dans la gélose (technique d'Ouchterlony) permet de déceler dans l'histoplasmosse classique au moins 2 bandes de précipitation: la bande M qui peut persister longtemps après la guérison et la bande H indice d'une infection active; dans certains cas, par l'analyse immuno-électrophorétique on peut déceler jusqu'à 6 arcs de précipitation. Pour l'histoplasmosse à Histoplasma duboisii les anticorps précipitants s'observent plus rarement. Dans nos cas, ces anticorps précipitants n'ont pu être mis en évidence que dans le cas n°1 (histoplasmosse pulmonaire primaire) et le cas n°3 (histoplasmosse bucco-pharyngée).

L'immunofluorescence par la méthode indirecte, utilisant comme antigène les histoplasmes sous leur phase levuriforme, se montre comme une méthode rapide de détection et d'appréciation quantitative des anticorps (47); les titres obtenus par E.Drouhet par cette méthode (situés entre 1/40 et 1/132) sont supérieurs aux titres très bas (entre 1/4 et 1/64) obtenus par la fixation du complément. Chez nos malades, les anticorps fluorescents ont été obtenus à des titres de 1/160 et 1/320 pour les antigènes homologues.

IV THERAPEUTIQUE

La forme primaire pulmonaire de l'histoplasmose à Histoplasma capsulatum en général ne nécessite pas de traitement, son évolution étant bénigne dans la majorité des cas (500.000 nouveaux cas chaque année aux Etats Unis) (49,54); toutefois, dans certaines régions endémiques comme au Mexique (59) ou en Nouvelle Calédonie (44) on vient d'observer des infections massives ayant le type de pneumonie miliaire grave évoluant fatalement en absence d'un traitement antifongique administré à temps. Ce traitement est particulièrement indiqué dans les formes secondaires disséminées d'histoplasmose. Pour cette raison, les 2 enfants atteints d'histoplasmose pulmonaire primaire contractée au Canal de Panama ont été soumis à un traitement par l'Amphotéricine B orale, malgré qu'un seul présentait des lésions pulmonaires radiologiques.

Dans les formes secondaires disséminées, le traitement est particulièrement indiqué car, en effet, la forme disséminée aigüe rencontrée surtout chez des enfants de moins de 10 ans, atteint une mortalité d'au moins 80% dans l'année qui suit le diagnostic. La forme chronique peut traîner quelques années avant l'issue fatale.

La forme pulmonaire chronique progressive atteint une

mortalité de 6 à 9%, pouvant arriver à une mortalité de 38% la 6e année après le diagnostic de la maladie. L'exérèse chirurgicale est recommandée dans les formes localisées du type histoplascome.

Pour l'histoplasmosse africaine, si les formes localisées peuvent avoir une évolution apparemment bénigne, pouvant durer des mois ou des années, cette évolution va vers la dissémination en général. Si l'exérèse seule a semblé suffire à Vanbreuseghem (93,94), selon Drouhet (50) actuellement il y a suffisamment de recul pour constater une évolution tardive (des formes bénignes apparemment guéries) vers des localisations viscérales graves (34), nécessitant ainsi un traitement immédiat, même de ces formes bénignes. Pour cette raison, le traitement indiqué actuellement semble être, même pour les formes localisées où les malades peuvent bénéficier de l'exérèse chirurgicale, l'association d'un traitement médical par l'Amphotéricine B afin de stériliser le foyer profond d'où partent les métastases périphériques.

TRAITEMENT PAR L'AMPHOTERICINE B.

Le traitement de choix de l'histoplasmosse classique et de l'histoplasmosse africaine est l'Amphotéricine B.

L'Amphotéricine B, antibiotique heptaène isolé de Streptomyces nodosus, actinomycète du sol vénézuélien, est particulièrement active sur les histoplasmes ainsi que sur d'autres champignons des mycoses profondes. In vitro, elle inhibe la phase levure-parasitaire à des concentrations d'environ 0,04 µg/ml; in vivo, chez l'animal elle est absorbée par voie orale, ce qui explique les résultats spectaculaires obtenus par Drouhet (42) par cette voie dans les histoplasmoses expérimentales mortelles.

Chez l'homme, l'absorption par voie orale est faible et varie suivant les sujets, le taux sanguin ne dépassant pas 1 µg/ml, même pour des doses supérieures à 100 µg/kg, parfaitement bien tolérées. L'Amphotéricine B orale a permis la guérison d'une histoplasmosse africaine à gommes osseuses multiples

en phase de dissémination (2) et a amélioré de nombreux malades atteints d'histoplasmosse disséminée à Histoplasma capsulatum d'après Furcolow (24).

Toutefois, de nombreuses récurrences ont été observées malgré des traitements prolongés de plus de 2-3 mois. Pour cette raison, à l'heure actuelle on utilise l'Amphotéricine B par voie intraveineuse, qui permet d'atteindre rapidement des taux sanguins suffisamment élevés (1 à 3 µg/ml) pour agir vite et d'une façon efficace sur les formes disséminées graves.

Mode d'utilisation de l'Amphotéricine B intraveineuse.

Cet antibiotique doit être manipulé avec prudence, uniquement en milieu hospitalier, à cause des accidents secondaires.

L'Amphotéricine B (FUNGIZONE SQUIBB) utilisée par perfusions se présente sous une forme lyophilisée, combinée à des sels biliaires (désoxycholate de Na) afin d'assurer sa solubilisation dans une solution neutre de glucose isotonique à 5% qui sert de véhicule de perfusion. Pour éviter les accidents toxiques, il faut utiliser des doses progressives débutant par 0,1 mg/kg, solubilisées dans 500 ml de soluté glucosé et administrées en perfusion lente pendant 6 à 8 heures. La dose initiale est augmentée progressivement à 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, etc.. jusqu'à 1 mg/kg, dose optimale qu'on répète tous les 2 jours. En cas d'incidents, il faut répéter la dose précédente ou la diminuer avant de passer aux doses suivantes. Les premières doses peuvent être administrées tous les jours, mais à partir de la 3e ou 4e perfusion (15 à 20 µg pour un sujet de 50 kg) les perfusions doivent être effectuées tous les 2 jours. Les accidents secondaires qui surviennent sont les suivants, en ordre décroissant: frissons et fièvre, céphalée, nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, rétention azotée, méloena phlébite, gastro-entérite hémorragique, hypokaliémie, troubles d'électrocardiogramme, purpura, convulsions ou cyanose. Les plus fréquents sont l'hyperthermie et les frissons dont l'intensité peut être diminuée par des médications anti-histaminiques et anti-inflammatoires; pratiquement, l'administration de

Phénergan et d'aspirine une heure avant la perfusion, et éventuellement l'hydro-cortisone dans le soluté de perfusion, suffisent pour atténuer ces réactions. La rétention azotée peut être observée après un traitement de longue durée, surtout si l'on dépasse 1 mg/kg; l'interruption du traitement ramène rapidement l'urée à un taux normal. Les enfants supportent mieux l'Amphotéricine que les vieillards.

Chez les 8 malades traités à l'Institut Pasteur dont les résultats préliminaires ont été rapportés par Sureau et coll. (84), les résultats du traitement par l'Amphotéricine B ont été remarquables.

L'Amphotéricine B orale a permis une guérison rapide de l'histoplasmosse de l'enfant Benoit (observation n°1), agissant d'une façon remarquable sur la fièvre ainsi que sur la forme inapparente cliniquement traduite uniquement par un état subfébrile de l'enfant Véronique L. (observation n°2). L'Amphotéricine B a amélioré également les lésions buccales et laryngées des cas n°3 et 4, mais le recours à des perfusions par voie veineuse a été nécessaire pour une réaction rapide et efficace. Le mode de perfusion veineuse a été utilisé pour tous les autres cas. A l'exception du cas n°3 qui a présenté des récides deux ans après un premier traitement et ensuite après environ 1 an après chaque cure de 2 mois, tous les autres cas ont été guéris avec un recul de plusieurs années.

Les perfusions progressives à partir de 5 mg n'ont pas dépassé 50 mg, la dose optimale des perfusions tri-hebdomadaires variant de 0,71 à 0,90 mg/kg. Les concentrations sanguines obtenues en fin de perfusion atteignent 1,30 µg/ml et 48 h. après, avant une nouvelle perfusion 0,12 µg/ml. Une durée d'au moins 3 mois de traitement avec une dose totale de 1,5g d'Amphotéricine intraveineuse nous paraissent des conditions indispensables pour éviter des récides comme dans le cas n°3.

Après l'échec d'un traitement par clotrimazole (Bay b. 5097) ce malade est traité actuellement par l'Amphotéricine B orale, associée au sulphaméthoxazole 800 mg et au triméthoprime

160 mg 2 fois par jour. Ce dernier traitement ayant eu un résultat favorable dans un cas d'histoplasmosse chronique laryngée. Les résultats obtenus à l'Hôpital de l'Institut Pasteur sont à rapprocher de ceux obtenus par d'autres auteurs, en particulier Furcolow (54), Utz (89) et Bennet (11) pour l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum et d'autres auteurs (23,20, 71,78,80,72) pour l'histoplasmosse africaine.

CONCLUSIONS

Au cours des 10 dernières années, 8 cas d'histoplasmoses d'importation ont été observés à l'Hôpital de l'Institut Pasteur. L'étude clinique, épidémiologique, immunologique, mycologique et thérapeutique de ces 8 cas aboutit aux conclusions suivantes:

1 - Du point de vue étiologique, il s'agit de 4 infections à Histoplasma capsulatum et de 4 à Histoplasma duboisii.

La source d'infection à Histoplasma capsulatum est:

- américaine (PANAMA) dans 2 cas
- asiatique (INDE) dans 1 cas
- africaine dans un autre.

L'origine des infections à Histoplasma duboisii est exclusivement africaine:

- SENEGAL: 1 cas
- MALI: 1 cas
- CONGO KINSHASSA: 1 cas
- ANGOLA: 1 cas

2 - Du point de vue clinique, l'histoplasmosse à Histoplasma capsulatum s'est présentée:

- dans 2 cas (frère et soeur de 8 et 9 ans) sous forme de primo-infection pulmonaire,
- dans un autre cas, sous forme de laryngite chronique,
- et enfin, dans un quatrième cas, sous forme bucco-pharyngée chronique, récidivante, évoluant depuis 16 ans.

Tous ces sujets sont adultes de race blanche.

L'histoplasmosse à Histoplasma duboisii se présente sous forme:

- osseuse (fracture humérale)
- ganglionnaire (adénopathie cervico-maxillaire: 1 cas adénopathies cervicales et disséminées: 1 cas)

- et cutané-muqueuse (ulcérations disséminées de la peau et ulcération amygdalienne).

Ces formes ont été rencontrées chez des sujets de race noire aussi bien que chez des sujets de race blanche; chez 3 de ces malades les manifestations cliniques d'histoplasmoses sont survenues deux ans après avoir quitté la zone de contamination.

3 - Du point de vue immunologique, à l'exception des 2 cas d'histoplasmoses chroniques à ulcérations laryngées et pharyngées à Histoplasma capsulatum, l'intradermoréaction à l'histoplasmine était positive. Les 2 sujets anergiques pendant la maladie active ont présenté une allergie après la guérison.

La présence d'anticorps anti-Histoplasma capsulatum et anti-Histoplasma duboisii a été décelée par l'immunofluorescence; par contre, les anticorps précipitants n'ont été mis en évidence que dans deux cas d'histoplasmoses à Histoplasma capsulatum et dans un cas d'histoplasmoses africaines.

4 - Du point de vue thérapeutique, l'Amphotéricine B a agi d'une façon remarquable dans tous les cas: l'Amphotéricine orale a permis une rapide guérison de l'histoplasmoses pulmonaire de l'enfant et a amélioré les lésions buccales et laryngées dans deux cas, mais le recours à des perfusions intraveineuses a été nécessaire pour une action rapide et efficace.

A l'exception du cas d'histoplasmoses chroniques bucco-pharyngées à Histoplasma capsulatum qui a présenté 3 récurrences au cours des 10 ans, dans tous les autres cas la guérison a été définitive avec un recul de plusieurs années. Les perfusions progressives à partir de 5 mg n'ont pas dépassé 50 mg, la dose optimale des perfusions tri-hebdomadaires variant de 0,71 à 0,90 mg/kg.

Une durée d'au moins trois mois de traitement avec une dose totale de 1,5 g d'Amphotéricine B au minimum nous paraissent des conditions indispensables pour éviter des récurrences.

TABLEAU I. DONNEES CLINIQUES SUR 4 CAS D'HISTOPLASMOSES A HISTOPLASMA CAPSULATUM
TRAITES A L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

MALADES Dates d'hospitalisation	Race-âge et sexe	Signes d'appel	Lieux d'infestation	Localisation clinique
Obs.1 Benoit L. août 66 - nov.66	blanche 8 ans ♂	fébricule altération de l'état général	Panama	pulmonaire
Obs.2 Véronique L. sept.66 - nov.66	blanche 8 ans ♀	fébricule altération de l'état général	Panama	pulmonaire
Obs.3 Primo G. avril 63 - juil.63 janv. 65 - fév.65 août 67 - nov.67 déc. 68 - avril 69	blanche 50 ans ♂	angine dysphagie	Bengale	bucco- pharyngée
Obs.4 Pierre R. oct.68 - fév.69	blanche 45 ans ♂	dysphonie	Cameroun	larynx

TABLEAU II. DONNEES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES SUR 4 CAS D'HISTOPLASMOSES A HISTOPLASMA CAPSULATUM OBSERVES ET TRAITES A L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Malades et dates d'hospitalisation	Biopsie	Culture	ID histoplasmine	AC →	A C fluorescents	Amphotéricine B orale (p.o.) perfusion (i.v.)	Dose maximale par jour	Durée du traitement	Dose totale	Concentration en µg sang/mi	RESULTATS
<u>Observation n°1</u> Benoit L août 66-nov.66			+	+	1/160	p.o.	2 g	26 j.	52 g	0,06 0,08	Guérison
<u>Observation n°2</u> Véronique L sept.66-nov.66			0	0		p.o.	2 g	26 j.	52 g	0,06 à 0,08	Guérison
<u>Observation n°3</u> Primo G 1961... 1962	+	+	0	+	1/160	p.o. I.V.	5mg 50mg 300 mg	25 j. 2 mois 15 j.	125 g 820mg 4500 mg	0,14	Guérison
1963-1ère récidive	+	+	0	+	1/160	I.V.	50mg	2 mois	1240 mg		1963-1ère récidive 2e cure-guérison
1967-2e récidive						I.V.	50mg	3 mois	1094 mg	0,13 1,30	3e cure-guérison
1969-3e récidive		+	0	0	1/320	I.V.	50mg	4 mois	2040 mg	0,13 1,30	Guérison
						p.o.	5 g 5 g	2 mois 7 jours	300 g 35 g	0,07 0,00	
<u>Observation n°4</u> Pierre R oct.68 - fév.69	+		0	0	1/320	p.o. I.V.	7,5 g 50 mg	17 jours 4 mois	127,5g 2008mg	0,064 0,075 0,13 1,00	Guérison

TABLEAU III. DONNEES CLINIQUES SUR 4 CAS D'HISTOPLASMOSES
A HISTOPLASMA DUBOISII TRAITEES A L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Malades et dates d'hospitalisation	Race-âge et sexe	Signes d'appel	Lieux d'infestation	Localisation clinique
Obs.5 Tama N déc. 63 mars 64	noire 22 ans ♂	radiologique	Mali	Os (humérus)
Obs.6 Maria M janv.72	blanche 30 ans ♀	amaigrissement adénopathie ganglionnaire	Angola	Adénopathies multiples
Obs.7 Amath L janvier 69 avril 69	noire 22 ans ♂	tuméfaction sous-angulo maxillaire	Sénégal	Adénopathies sous maxillaires
Obs.8 Alexandre P mars 69 juillet 69	blanche 60 ans ♂	amaigrissement dysphagie dysphonie lésions cutanées	Congo Kinchassa	Amygdale et peau



TABLEAU IV. DONNEES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES SUR 4 CAS D'HISTOPLASMOSES A
HISTOPLASMA DUBOISII OBSERVES ET TRAITEES A L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Malades et dates d'hospitalisation	Biopsie	Culture	ID histoplasmine	A C	A C fluorescents	Amphotéricine B	Dose maximale par jour	Durée du traitement	Dose totale	RESULTATS
Obs. 5 Tama N déc.63-mars 64	+		+	0	1/160	IV	50 mg	3 mois 1/2	1675 mg	Guérison
Obs. 6 Maria M janvier 72	+	+	+	+		IV	50 mg	en cours	en cours	les ganglions ont diminué de volume (en cours de traitement)
Obs. 7 Amath L janv.69-avril 69	+	+	+	0	1/160	IV	50 mg	3 mois 1/2	2008 mg	Guérison exérèse chirurgicale
Obs. 8 Alexandre P mars 69-juil.69	+	+	+	0	1/160	IV	50 mg	3 mois	840 mg	Guérison

HISTOPLASMOSE AFRICAINE A GRANDES FORMES (Histoplasma duboisii)
 DONNEES CLINIQUES SUR 116 CAS (Statistique DROUHET, 1971)

F O R M E S C L I N I Q U E S		Nombre de cas	Evolution
Localisées 97 cas	1 cutanées et sous-cutanées	33	bénigne
	2 ganglionnaires	16	
	3 osseuses ou cutané-osseuses	42	
	4 viscérales (a/pulmonaires (b/hépatospléniques)	3	
		3	
Disséminées 19 cas	1 cutanéoganglionnairesosseuses	4	mortelle
	2 cutanéoganglionnaires ou osseuses et viscérales	14	
	3 septicémiques	1	



Zones d'infestation pour les 8 cas d'Histoplasma capsulatum  et à Histoplasma duboisii  rapportés dans notre thèse.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AJELLO L. Ecologie et épidémiologie des mycoses profondes: mécanismes de transmission. In "Systemic mycoses" (My-coses profondes). Symposium de la Fondation Ciba. J. et A. Churchill Edit., London, 1968.
- 2 - ANDRE M., ORIO J., DEPOUX R. et DROUHET E. Histoplasmose afri-caine à grandes formes à localisations osseuses multiples. Evolution favorable après intervention chirurgicale et amphotéricine B. Bull.Soc.Path.Exot., 52, 345-352, 1959.
- 3 - ANGUILE BIFFOT J.R. Les localisations ORL de l'histoplasmose. Thèse Fac.Méd.Paris, 1964 (80 références).
- 4 - AUDEBAUD G., MERVEILLE P., LALUQUE P. et DEPOUX R. Sur le premier cas d'histoplasmose en A.E.F. Bull.Soc.Path.Exot., 47, 803-808, 1954.
- 5 - BABLET J., JONCHERE H. et MARTIN M. Mycose hépatique à corps levuriformes observée chez un noir à Dakar. Presse Médi-cale, 57, 1237-1238, 1949.
- 6 - BAKKER P.M. et KUILMAN J. Solitaire Histoplasmose van de larynx. Ned T Geneesk, 114, 1530-1533, 1970.
- 7 - BASSET A., QUENUM C., HOCQUET P., CAMAIN R. et BASSET M. Histoplasmose à forme cutané-o-sseuse. Bull.Soc.Méd.Afr. Noire de Langue Franç., 7, 69-70, 1962.
- 8 - BASSET A., SERAFINO X., LARIVIERE M., BOCQUET P., CAMAIN R., Mme BASSET et GUDOTE E. Histoplasmose à forme sous-cuta-née. Bull.Soc.Méd.Afr.Noire de Langue Franç., 7, 71-72, 1962.
- 9 - BASSET A., BASSET M., HOCQUET P. et CAMAIN R. Formes cutanées de l'histoplasmose africaine. Bull.Soc.Franç.Derm.Syphil., 70, 61-64, 1963.
- 10 - BAUM G.L., SCHWARZ J., SCOT B. et STRAUB M. Mucocutaneous histoplasmosis. Arch.Dermat. (Chicago) vol.76, p.4-8, 1957.
- 11 - BENNET D.E. Histoplasmosis of the oral cavity and larynx. A clinicopathologic study. Arch.Intern.Med. (Chicago) 120, 417-427, 1967.
- 12 - BEVILACQUA S. et al. Localized histoplasmosis. Presentation of a case. Rev.Brasil Odont, 25, 186-193, 1968.

- 13 - BLANCHARD M. et LEFROU G. Présence dans une lésion humaine d'un saccharomycète pathogène pour le cobaye. Bull.Soc. Path.Exot., 15, 915, 1922.
- 14 - BOVY P. I.Etude clinique. Histoplasmose pulmonaire à forme miliaire. ANCIAUX de FAVAUX F. Considérations écologiques sur l'histoplasmose. PATTYN S.R. et DELVILLE J.P. Etude mycologique. Mise en évidence d'histoplasmose dans une grotte. Titre commun: "Contribution à l'étude de l'histoplasmose au Katanga". Ann.Soc.Belge de Méd.Trop., 40, 293-308, 1960.
- 15 - BROTTES R. A propos d'un cas d'histoplasmose osseuse généralisée. Bull.Soc.Path.Exot., 59, 302-306, 1966.
- 16 - BROUET G., PARIENTE R. et QUANICH M. Etude clinique d'une histoplasmose africaine. J.Fr.Méd.Chir.Thor., 19, 417-427, 1965.
- 17 - BRUMPT E. Précis de Parasitologie, Masson, Paris, 1936, p.1787.
- 18 - CAMAIN R., BERTE M., KLEFSTAD-SILLONVILLE F., MAFART J. et VILASCO J.A. Etude mycologique. DROUHET E. Sept nouveaux cas d'histoplasmose observés en A.O.F. Bull.Soc.Path.Exot., 51, 83-107, 1958.
- 19 - CATANEI A. et KERVAN P. Nouvelle mycose humaine observée au Soudan français. Arch.Inst.Pasteur, Alg., 23, 169-172, 1945.
- 20 - CLARK B.M., GREENWOOD B.M. Pulmonary lesions in african histoplasmosis. J.Trop.Med.Hyg., 71, 4-10, 1968.
- 21 - CLARKE G.V.H., WALDER J. et WINSTON R.M. African histoplasmosis. J.Trop.Med. & Hyg., 56, 277-280, 1953.
- 22 - COCKSHOTT W.P. Histoplasmosis duboisii. Quart.J.Med.N.S., 33, 223-238, 1964.
- 23 - COCKSHOTT W.P. et LUCAS A.G. Radiological findings in Histoplasma duboisii infections. Br.J.Radiol., 37, 653-660, 1964.
- 24 - COLE A.C.E., RIDLEY D.S. et WOLFE H.R.I. Bowel infection with Histoplasma duboisii. J.Trop.Med.Hyg., 68, 92-96, 1965.
- 25 - COLLOMB H., CAMAIN, COURSON B. et QUENUM C. Paraplégie aigüe par ostéolyse avec effondrement vertébral due à Histoplasma capsulatum variété duboisii. Bull.Soc.Path.Exot., 55, 753-756, 1962.
- 26 - COLLOMB H., COLOMAR R., COURSON B., MARTINO P., BARTOLI et CARAYON A. Trois nouveaux cas d'histoplasmose africaine. Bull.Soc.Méd.Afr.Noire, 11, 349-359, 1966.

- 27 - CORBELLI G., MAZZONI A. et ALLEGRI L. Su altri du ecasidi istoplasmosis osservati nella clinica medica di Bologna. Minerva med. (Torino) 48, 3823-3826, 1957.
- 28 - CREMER G. Histoplasmosse, in het bijzonder de gelokaliseerde vorm. Ned.Tijd.Voor Geneesk, 101, 1540-1545, 1957.
- 29 - CRUMRINE R.M. et KESSEL J.F. Histoplasmosis (Darling) without splenomegaly. Am.J.Trop.Med., 11, 435-449, 1931.
- 30 - DA CRUZ SOBRAL F. et NEVES DA SILVA J. O primeiro caso angolano de histoplasmosse africana. J. da Soc.das Ciencias Med. de Lisboa, 127, 731-749, 1963.
- 31 - DAVIES P. A fatal case of histoplasmosis contracted in Kenya. East Afr.Med.J., 34, 555-557, 1957.
- 32 - DEGOS R., BADILLET G., JARRAZIN P. et HURTADOS. Histoplasmosse buccale à "petites formes" d'origine camerounaise. Bull. Soc.Fr.Derm. Syphil., 77, 494-496, 1970.
- 33 - DEGOS R., BERNARD J., CERNEA P.; REY M., RIPAULT J. et ZIEGLER G. Histoplasmosse bucco-linguale isolée. Bull.Soc. Fr.Derm.Syph., 69, 41-46, 1962.
- 34 - DE JAUEGUIBERRY A.J. et CAMAIN R. Curieuse évolution d'une histoplasmosse à H.duboisii dépistée en 1956. Bull.Soc. Méd.Afr.Noire, Langue Fr., 10, 669-672, 1965.
- 35 - DEPOUX R. et MERVEILLE P. Note sur l'histoplasmosse à grandes formes en A.E.F. La Semaine des Hôpitaux, 33, 2986-2990, 1957.
- 36 - DESTOMBES P. et DROUHET E. Mycoses d'importation. Bull.Soc. Path.Exot., 57, 848-861, 1964.
- 37 - DESTOMBES P., POIRIER A. et NAZIMOFF O. Mycoses profondes reconnues en 9 ans de pratique histopathologique à l'Institut Pasteur du Cameroun. Bull.Soc.Path.Exot., 63, 310-315, 1970.
- 38 - DESTOMBES P., RAVISSE P. et NAZIMOFF O. Bilan des mycoses profondes établi en vingt années d'histopathologie à l'Institut Pasteur de Brazzaville. Bull.Soc.Path.Exot., 63, 315-324, 1970
- 39 - DEVRESSE A., DONCKERS J., NINANE G. et VANBREUSEGHEM R. Histoplasmosse africaine à formes capsulatum causée par Histoplasma duboisii, Vanbreuseghem, 1952. Ann.Soc.Belge Méd.Trop., 41, 403-414, 1961.
- 40 - DREXLER L. L'aspect radiologique de l'histoplasmosse africaine. Ann.Soc.Belge Méd.Trop., 48, 607-612, 1968.

- 41 - DROUHET E. Quelques aspects biologiques et mycologiques de l'histoplasmosse. Sem.Hôp.Paris (Pathol.Biol.) 33, 1299-1320, 1957.
- 42 - DROUHET E. Action de l'amphotéricine B dans l'histoplasmosse africaine à grandes formes. Bull.Soc.Path.Exot., 51, 76-82, 1958.
- 43 - DROUHET E. Action de l'amphotéricine B dans les mycoses profondes. Etude mycologique, clinique et thérapeutique de 15 observations. Sem.Hôp.Paris, 37, 101-121, 1961.
- 44 - DROUHET E. Sur les histoplasmoses à petites et à grandes formes à propos de 4 souches d'Histoplasma capsulatum et 7 de H.duboisii d'isolement récent. Arch.Institut Pasteur Tunis, 39, 291-308, 1962.
- 45 - DROUHET E. Manifestations cutanées des mycoses profondes. Ann.Méd.Nancy, 11, 1062-1077, 1963.
- 46 - DROUHET E., SUREAU B. et BERROD J. Histoplasmosse bucco-pharyngée chronique récidivante évoluant depuis 13 ans. Traitements successifs par l'amphotéricine B. Bull.Soc.Path.Exot., 61, 176-184, 1968.
- 47 - DROUHET E., SEGRETAİN G. et MARIAT F. Diagnostic de laboratoire des mycoses. Améliorations récentes des méthodes de diagnostic mycologique et immunologique. Revue du Praticien, 18, 2863-2900, 1968.
- 48 - DROUHET E., SUREAU B., DESTOMBES P., BERROD J. et TAPIE P. Histoplasmosse bucco-pharyngée chronique récidivante évoluant depuis 8 ans. Activité thérapeutique de l'amphotéricine B et de l'antibiotique X5079C. Bull.Soc.Fr.Derm.Syph., 69, 46-53, 1962.
- 49 - DROUHET E. Histoplasmoses. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris. 8130 A 10 - 1 à 8 - 1971.
- 50 - DROUHET E. Les aspects cliniques de l'histoplasmosse africaine. 2e Colloque international de Mycologie médicale. Mycoses profondes des régions tropicales - Anvers - 3-5 Déc.1971.
- 51 - DUBOIS A., JANSSENS P.G. et BRUTSAERT P. Un cas d'histoplasmosse africaine avec une note mycologique sur Histoplasma duboisii n.sp. par Vanbreuseghem. Ann.Soc.Belge de Méd.Trop., 32, 569-584, 1952.
- 52 - DUPERRAT F., BADILLET G. Histoplasmosse cutanée chez un Français retour de Douala. Bull.Soc.Fr.Dermat.Syph., 64, 272-275, 1957.

- 53 - FRIESS et DELVOYE. A propos d'un aspect chirurgical d'une mycose rare: histoplasmosse. Cah.Méd.de l'Union Franç., Alger, 2, 419-423, 1947.
- 54 - FURCOLOW M.L. Continued progress in the treatment of histoplasmosis. Chest., 58, 556-557, Déc.1970.
- 55 - GAMET A., BROTTES H., CHATTAIGNEAU P. et BOUZON J. Petite leçon d'humilité à propos de premiers cas d'histoplasmoses dépistées au Cameroun. Bull.Soc.Path.Exot., 55, 229-232, 1962.
- 56 - GANZIN M., DEPOUX R., MERVEILLE P. et AUDEBAUD G. Contribution à l'étude de l'histoplasmosse africaine. Bull.Soc. Path.Exot., 55, 229-232, 1962.
- 57 - GATTI F., RENDIRTE R. et VANBREUSEGHEM R. Histoplasmosse africaine et chromoblastomycose chez des angolais. Ann. Soc.Belge Méd.Trop., 47, 1967.
- 58 - GILES H.V. et al. Local histoplasmosis buccolingual form Oral surgery, 25, 167-170 (Feb.1968).
- 59 - GONZALEZ OCHOA A.G. Symposium sur l'histoplasmosse pulmonaire primaire. Aspects généraux du problème à Mexico. Gac. Med.Mexico, 94, 501-508, 1964.
- 60 - JANKE D. Afrikanische Histoplasmosis (Histoplasma duboisii) Vanbreuseghem 1952. Der Hautarzt, 12, 259-265, 1961.
- 61 - JARNIOU A.P., KERBRAT G., MOREAU A. et DUVAL. Etude mycologique. DROUHET E. Histoplasmosse pulmonaire africaine avec suppuration diffuse apparue après une année d'évolution. Bull.Mém.Soc.Méd.Hôpitaux de Paris, 4ème série, 74, 32-33- 918-927, 1958.
- 62 - KERVIRAN P. et ARETAS R. Deux cas d'histoplasmosse observés au Soudan Français. Bull.Soc.Path.Exot., 40, 270-276, 1947.
- 63 - KLEFSTADT-SILLONVILLE P. Trois nouveaux cas africains d'histoplasmosse. Méd.Trop., 26, 146-149, 1966.
- 64 - KUILMAN J. et al. Solitary histoplasmosis of the larynx. Pract.Otorhinolaryngol., 32, 182-184, 1970.
- 65 - LANCELEY J.L., LUNN H.F. et WILSON A.M.M. Histoplasmosis in an African child. J.of Pediatrics, 59, 756-764, 1961.
- 66 - LEVADITI J.C., DROUHET E., SEGRETAINE G. et MARIAT F. Sur le caractère gigantocellulaire de l'histoplasmosse à grandes formes. Ann.Inst.Pasteur, 96, 659-668, 1959.

- 67 - LUCAS A.O. The clinical features of some of the deep mycoses in West Africa. Ciba Foundation. Symposium on Systemic mycoses, ed. Wolstenholme, G.E.W. and Porter R. Churchill London, 1968, p.96.
- 68 - LUNN H.J. A case of histoplasmosis of bone in East Africa. J.Trop.Méd.Hyg., 63, 175-180, 1960.
- 69 - MAC AULEY M.D. Histoplasmosis of the tongue presenting as carcinome. J.Med.Ass. Alabama, 40, 29-32, 1970.
- 70 - MACREZ C., GENTILINI M., RIPAULT J., ZISKIND A., ROCHE A. Forme aigüe d'histoplasmosse à H.capsulatum variété du-boisii chez un africain de race noire transplanté à Paris. Soc.Méd.Hôp.Paris, 119, 199-210, 1968.
- 71 - OLURIN O., LUCAS A.O., AB.O.OYEDIRAN. Orbital histoplasmosis due to Histoplasma duboisii. Am.J.Ophtal., 68, 14-18, 1969.
- 72 - ORIO J., DROUHET E., GAILLARD C., N'DA K., PONTICH G. Existence de l'histoplasmosse à petites formes en Côte d'Ivoire. Description de premier cas humain autochtone avec isolement de la souche. Bull.Soc.Path.Exot., 61, 102-169, 1968.
- 73 - PELOUX Y., THEVENOT P. et ROBERT H. L'histoplasmosse. Méd. Trop., 25, 439-456, 1965.
- 74 - PICQ J.J., RICOSSE J.H., ALBERT J.P. et DROUHET E. Deux cas d'histoplasmosse africaine en Haute Volta. Méd.Trop., 28, 67-73.
- 75 - PINEL J. L'histoplasmosse, affection peu connue. Intérêt de ses localisations laryngologiques. Ann.Oto.Laryng., Paris, 82, 763-767, 1965.
- 76 - QUENUM C.A. Sur deux cas d'histoplasmosse africaine. Communication sommaire. Ana.Path.Paris, octobre 1971.
- 77 - REDDY P. et al. Oral lesions as presenting manifestations of disseminated Histoplasmosis. Report of 5 cases. Ann. Otol., 79, 389-397, 1970.
- 78 - RENDIRTE R., MICHAUX J.L., GATTI F. et VANBREUSEGHEM R. Nouveaux cas d'histoplasmosse africaine et de cryptococcose observés en République démocratique du Congo. Bull. Acad.Roy.Méd., 7, 465-526, 1967.
- 79 - RESSELER J.J.C., FARRIOR H.L. et VANBREUSEGHEM R. Deux nouveaux cas d'histoplasmosse par Histoplasma duboisii Vanbreuseghem, 1952. Ann.Soc.Belge Méd.Trop., 42, 801-814, 1962.

- 80 - RIMBAUD P., RIDUX J.A., PAGES P., GARY-BOBO J., LANOTTE G., BOUNIOL G. et DEDET J.P. Deux cas d'histoplasmosse africaine traités avec succès par l'amphotéricine B. Ann. Dermat., 98, 121-130, 1971.
- 81 - ROBERT H., PELDOUX Y. et BOUFFARD A. Histoplasmosse costale. Nouvelle apparition en Afrique de l'Ouest. Bull.Soc.Méd. d'Afrique noire de langue franç., 8, 395-396, 1963.
- 82 - SILVERA N.D. et CONSTAM P.G. A case of Histoplasma duboisii infection. West Afr.Med.J., 3, 32-37, 1954.
- 83 - SPAETH G.E. Absence d'uvéite histoplasmique dans 134 cas d'histoplasmosse prouvée. Arch.Opht., 77 n°1 41-44, 1967.
- 84 - SUREAU B., DROUHET E., BERROD J., MARTIN L. Traitement des histoplasmoses à Histoplasma capsulatum et à Histoplasma duboisii à propos de cas récents d'histoplasmosse d'importation traités à l'Hôpital de l'Institut Pasteur. Comptes-Rendus des Communications Ve Congrès ISHAM, Paris, 5-10 juillet 1971.
- 85 - SYMMERS W.St. Localized cutaneous histoplasmosis. Brit.Méd. J., 4996, 790-792, 1956.
- 86 - SYMMERS W.St. Further cases of exotic mycoses in Britain. Histoplasmosis, chromoblastomycosis, rhinosporidiosis and phycomycosis. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.et Hyg., 55, 201-208, 1961.
- 87 - TRICOT J. Contribution à l'étude de l'histoplasmosse bucco-pharyngée localisée, à propos d'un cas traité par antibiotiques antifongiques. Thèse de Lyon - François éditeur, Beaune. 77 références - 1963.
- 88 - TURIAT J., BASSET F., LE BRIGAND J., JEANJEAN Y. et ROMAN M. Histoplasmosse pulmonaire à forme tumorale. Soc.Méd.Hôp. Paris, 116 n°13, 1285-1293 (Paris 1965).
- 89 - UTZ J.P., ANDRIOLE N.T. et EMMONS C.W. Chemotherapeutic activity of X-5079 C in systemic mycoses of man. Amer.Rev. Resp.Dis., 84, 514 (1961).
- 90 - UTZ J.P. Applications chimiques et effets secondaires des agents antifongiques. "Systemic mycoses" (Mycoses profondes). Symposium de la Fondation Ciba. E.W. Wolstenholme et R.Porter. C.A.Churchill edit. Londres, 1968.
- 91 - VANBREUSEGHEM R. Histoplasma duboisii and african Histoplasmosis. Mycologia, 45, 803-816, 1953.
- 92 - VANBREUSEGHEM R. L'histoplasmosse africaine. Proc. 6th Int. Congress Trop.Med.et mal., 4, 540-550, 1959.

- 93 - VANBREUSEGHEM R. Essai de mise au point sur l'histoplasmosse africaine. Bull.Acad.Méd.Belge, VI^e Série, 23, 686-709, 1959.
- 94 - VANBREUSEGHEM R. Les manifestations cutanées de l'histoplasmosse africaine. Ist Int.Congress of the Intern.Soc. of Trop.Dermat. Naples 8-13 juin 1964. Ann.Soc.Belge Méd. Trop., 44, 1037-1056, 1964.
- 95 - VANBREUSEGHEM R. L'histoplasmosse africaine causée par Histoplasma duboisii, Vanbreuseghem, 1952. Bull.Acad.Roy.Méd. Belgique, 4, 543-585, 1964.
- 96 - VANDEPITTE J., LAMOTTE J., THYS A. et VANBREUSEGHEM R. Deuxième cas congolais d'histoplasmosse par Histoplasma duboisii, Vanbreuseghem, 1952. Ann.Soc.Belge Méd.Trop., 37, 515-528, 1957.
- 97 - VANDEPITTE J., SEGHERS K. et DECHEFF G. Un nouveau cas d'histoplasmosse africaine observé au Congo. Ann.Soc.Belge Méd. Trop., 42, 219-226, 1962.
- 98 - VANDEPITTE J., GATTI F. et HENNEBERT P. Histoplasma duboisii dans un abcès après injection. Ann.Soc.Belge Méd.Trop. 45, 49-56, 1965.
- 99 - VAN LAETHEM R., THYS A. et VANBREUSEGHEM R. Troisième cas congolais d'histoplasmosse par H.duboisii, Vanbreuseghem, 1952. Ann.Soc.Belge Méd.Trop., 39, 319-330, 1959.
- 100 - ZAOLI G. L'histoplasmosi-oto-faringea. Arch.Ital.Otol.Rhino Laringol., 58, 374-403, 1957.

